

**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international**



**(43) Date de la publication internationale  
31 juillet 2003 (31.07.2003)**

**PCT**

**(10) Numéro de publication internationale  
WO 03/062232 A1**

**(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :**  
C07D 417/04, 417/14, A61K 31/427, 31/454,  
31/496, 31/5415, 31/538, A61P 25/00

**(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :** SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHE ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR]; Société par Actions Simplifiée, 42, rue du Docteur Blanche, F-75016 Paris (FR).

**(21) Numéro de la demande internationale :**  
PCT/FR03/00228

**(72) Inventeurs ; et**

**(22) Date de dépôt international :**  
24 janvier 2003 (24.01.2003)

**(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :** HARNETT, Jeremiah [IE/FR]; 32, allée de la Bergerie, F-91190 Gif sur Yvette (FR). DOLO, Christine [FR/FR]; 6, rue du Verger, F-91470 Boullay les Troux (FR). CHABRIER DE LASSAUNIERE, Pierre-Etienne [FR/FR]; 134, quai Louis Blériot, F-75016 Paris (FR).

**(25) Langue de dépôt :** français

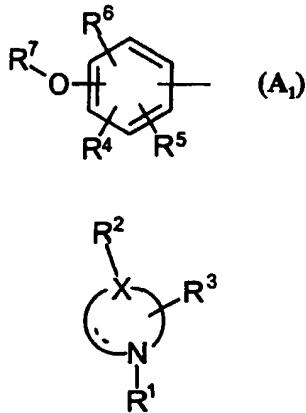
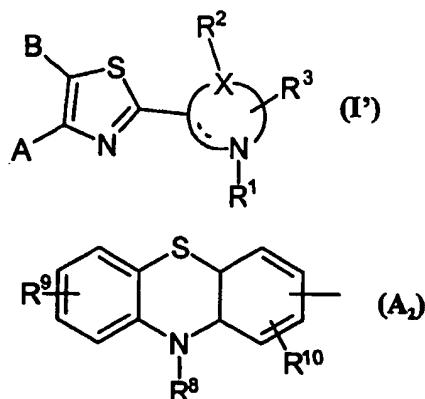
**(26) Langue de publication :** français

**(30) Données relatives à la priorité :**  
02/00905 25 janvier 2002 (25.01.2002) FR

*[Suite sur la page suivante]*

**(54) Title: DERIVATIVES OF THIAZOLES USED FOR THE TREATMENT OF NEUROLOGICAL DISEASES**

**(54) Titre : DERIVES DE THIAZOLES UTILES DANS LE TRAITEMENT DE MALADIES NEUROLOGIQUES**



**(57) Abstract:** The invention relates to derivatives of thiazoles used for treating neurological diseases, particularly compounds of general formula (I'), in which A represents one of the radicals A<sub>1</sub> and A<sub>2</sub>, wherein R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, and R<sup>10</sup> independently represent H or an alkyl radical; B represents H or an alkyl radical; X represents a heterocycle with an optional carbon-carbon double bond, in which X represents CH or N and R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> independently represent H or an alkyl radical, R<sup>3</sup> is a substituent which is attached to said heterocycle by one of the carbon atoms thereof and is selected among H and OH. However, R<sup>1</sup> does not represent a hydrogen atom if A represents a radical A<sub>1</sub>, X represents CH and R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> both represent hydrogen atoms.

**(57) Abrégé :** L'invention concerne des dérivés de thiazoles utiles notamment dans le traitement de maladies neurologiques, et en particulier les composés de formule générale (I') dans laquelle A représente l'un des radicaux A<sub>1</sub> et A<sub>2</sub> dans lesquels R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> et R<sup>10</sup> peuvent notamment représenter indépendamment H ou un radical alkyle ; B représente H ou un radical alkyle ; X représente un hétérocycle comprenant éventuellement une double liaison carbone-carbone dans lequel X peut représenter CH ou N et R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent indépendamment H ou un radical alkyle, R<sup>3</sup> étant un substituant attaché audit hétérocycle par un de ses atomes de carbone et étant choisi notamment parmi H et -OH, étant entendu toutefois que si A représente un radical A<sub>1</sub>, X représente CH et R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> représentent tous deux des atomes d'hydrogène, alors R<sup>1</sup> ne

*[Suite sur la page suivante]*

WO 03/062232 A1

## WO 03/062232 A1



(74) **Mandataire :** BOURGOUIN, André; Beaufour Ipsen-S.C.R.A.S., Direction de la Propriété Industrielle, 24, rue Erlanger, F-75781 Paris Cedex 16 (FR).

européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(81) **États désignés (national) :** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

**Publiée :**

- *avec rapport de recherche internationale*
- *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

(84) **États désignés (régional) :** brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

1

## Dérivés de thiiazoles utiles dans le traitement de maladies neurologiques

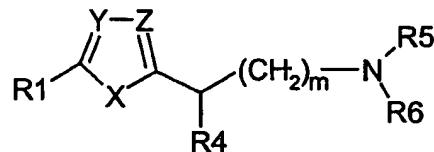
La présente invention concerne des dérivés de thiazoles utiles dans le traitement de maladies neurologiques.

Les maladies neurologiques sont à ce jour pour la plupart incurables et l'industrie pharmaceutique investit donc beaucoup d'efforts dans la recherche d'entités chimiques qui permettraient de ralentir leur progression ou, mieux, de les prévenir ou les traiter.

Parmi les fruits de cette recherche, un certain nombre de dérivés d'imidazoles ou de thiazoles ont déjà été présentés comme susceptibles de traiter des maladies neurologiques.

10 Par exemple, la demande de brevet EP 513 387 décrit, en tant qu'inhibiteurs de la libération des radicaux superoxyde, une famille de dérivés de thiazoles divers et variés dont certains répondent aux formules générales (I') ou (V) décrites plus loin. Les composés des exemples effectivement décrits dans ce document sont toutefois en dehors des formules générales (I') ou (V) de la présente demande.

De plus, les composés de formule générale (P1)



(P1)

15 dans laquelle

R1 représente notamment un radical phényle optionnellement substitué par un à trois substituants choisis indépendamment parmi (notamment) le radical OH, alkyle ou alkoxy ;

X représente NR<sub>2</sub>, R<sub>2</sub> représentant H ou alkyle ;

20 Y représente N ou CR3 :

Z représente CR3 ou N ;

à la condition toutefois que Y et Z ne sont pas tous deux CR3 ou N en même temps ;

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 2 -

R3 représente notamment H, alkyle, hydroxyalkyle ou phényle éventuellement substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi (notamment) H, OH, alkyle ou alkoxy ;

m représente 0, 1 ou 2 ;

R4 représente H ou alkyle ;

5 lorsque Z représente CR3, alors R3 et R4 peuvent aussi représenter ensemble  $-(CH_2)_{n1}-$  avec n1 entier de 2 à 4 ou R2 et R4 peuvent aussi représenter ensemble  $-(CH_2)_{n2}-$  avec n2 entier de 2 à 4 ;

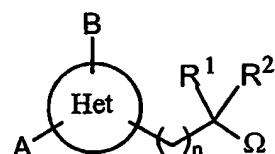
R5 et R6 représentent (notamment) indépendamment H, alkyle, alkoxy, aryle ou aralkyle ;

10 R4 et R5 pouvant aussi représenter ensemble  $-(CH_2)_{n3}-$  avec n3 entier de 2 à 3 ;

ont été décrits dans la demande de brevet PCT WO 96/16040 en tant qu'agonistes partiels ou antagonistes des sous-récepteurs de la dopamine du cerveau ou en tant que formes prodrogues de tels agonistes partiels ou antagonistes. Ces composés présenteraient de ce fait des propriétés intéressantes dans le diagnostic et le traitement

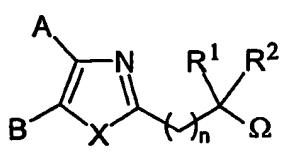
15 de désordres affectifs tels que la schizophrénie et la dépression ainsi que certains désordres du mouvement tels que la maladie de Parkinson.

La demanderesse a elle-même décrit récemment dans la demande de brevet PCT WO 01/26656 que les dérivés de thiazoles de formule générale (P2)

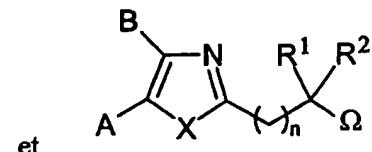


(P2)

20 sous forme racémique, d'énantiomère ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle Het est un hétérocycle à 5 chaînons comportant 2 hétéroatomes et tel que la formule générale (P2) corresponde notamment à l'une des sous-formules suivantes :



(P2)₁



(P2)₂

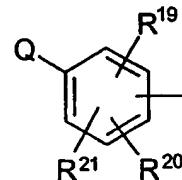
WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 3 -

dans lesquelles

A représente notamment un radical



dans lequel Q représente notamment H ou -OR<sup>22</sup>,

5 R<sup>22</sup> représentant un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical aryle éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux alkyle, OH, halogène, nitro et alkoxy, et R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup> et R<sup>21</sup> représentent notamment, indépendamment, un atome d'hydrogène, le groupe OH ou un radical alkyle ou alkoxy ;

X représente notamment S ;

10 R<sup>1</sup> représente notamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aminoalkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle, et R<sup>2</sup> représente notamment un atome d'hydrogène, un radical alkyle, aminoalkyle, cycloalkyle ou cycloalkylalkyle ; ou bien R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup>, pris ensemble avec l'atome de carbone qui les porte, forment un 15 carbocycle de 3 à 7 chaînons ;

B représente notamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

Ω représente l'un des radicaux NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup> ou OR<sup>48</sup>, dans lesquels :

15 R<sup>46</sup> et R<sup>47</sup> représentent notamment, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou R<sup>46</sup> et R<sup>47</sup> pris ensemble forment avec l'atome d'azote un hétérocycle non aromatique de 4 à 8 chaînons, les éléments de la chaîne étant choisis parmi un groupe composé de -CH(R<sup>53</sup>)-, -NR<sup>54</sup>-, -O-, -S- et -CO-, R<sup>53</sup> et R<sup>54</sup> représentant, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-Z<sup>7</sup>R<sup>60</sup>, 20 Z<sup>7</sup> représentant une liaison, -O-, -NR<sup>62</sup>- ou -S-, R<sup>60</sup> et R<sup>62</sup> représentant notamment, indépendamment, un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 4 -

et R<sup>48</sup> représente notamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;

k et n, chaque fois qu'ils interviennent, étant indépendamment des entiers de 0 à 6 ;

ou des sels pharmaceutiquement acceptables de composés de formule générale (P2) ;

peuvent être utilisés pour préparer un médicament destiné à avoir au moins l'une des

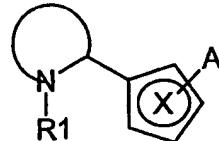
5 trois activités suivantes :

- inhiber les monoamine oxydases, en particulier la monoamine oxydase B,
- inhiber la peroxydation lipidique,
- avoir une activité modulatrice vis-à-vis des canaux sodiques.

De ce fait, les composés de formule générale (P2) peuvent notamment être utilisés dans

10 le traitement des troubles du système nerveux central ou périphérique (incluant notamment des maladies comme la maladie de Parkinson, l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington ou la sclérose latérale amyotrophique).

Plus récemment encore, les composés de formule générale (P3)



(P3)

dans laquelle

15 R1 représente notamment un atome d'hydrogène ;



représente notamment un noyau thiazole ;

A représente notamment un radical -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Ar dans lequel n représente un entier de 0 à

4 et Ar représente notamment un radical phényle éventuellement substitué de 1 à 3 fois

par des substituants choisis indépendamment parmi (notamment) un atome

20 d'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou alkoxy inférieur et un groupe hydroxyle ;

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 5 -



représente un hétérocycle comptant de 4 à 6 chaînons dans lequel il n'y a pas plus d'un des atomes du cycle qui soit O ou S ;

ont été décrits dans la demande de brevet PCT WO 01/04116 comme des agents prévenant et traitant les désordres caractérisés par des dommages neuronaux, et 5 notamment la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la Sclérose Latérale amyotrophique (SLA) ou la maladie de Huntington.

La demanderesse vient à présent de découvrir une nouvelle famille de dérivés de thiazoles, à savoir les composés de formule générale (I) décrits ci-après. Les dérivés de thiazoles appartenant à cette famille présentent des propriétés pharmacologiques très 10 intéressantes (notamment l'inhibition de la peroxydation lipidique et/ou la modulation des canaux sodiques), lesquelles permettent d'envisager leur emploi en thérapeutique, notamment dans le domaine des maladies neurologiques.

En effet, compte tenu du rôle potentiel des ROS (« *reactive oxygen species* » ou espèces 15 réactives de l'oxygène, à l'origine de la peroxydation lipidique) et des canaux sodiques en physiopathologie, les nouveaux dérivés décrits répondant à la formule générale (I) peuvent produire des effets bénéfiques ou favorables dans le traitement de pathologies où ces espèces radicalaires et/ou ces canaux ioniques sont impliqués. En particulier, il est envisagé d'utiliser les composés de formule générale (I) pour préparer des médicaments destinés à traiter les désordres suivants / les maladies suivantes :

- 20 • les troubles du système nerveux central ou périphérique comme par exemple les maladies neurologiques où l'on peut notamment citer la maladie de Parkinson, les traumatismes cérébraux ou de la moelle épinière, l'infarctus cérébral, l'épilepsie, les démences séniles, la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique, les neuropathies périphériques, la douleur (notamment les douleurs d'origine neuropathique et la migraine) ;
- 25 • la schizophrénie, les dépressions et les psychoses ;
- les maladies auto-immunes comme par exemple le lupus et la sclérose en plaques ou encore les complications du diabète ;
- les gliomes et les neuroblastomes ;
- 30 • les pathologies inflammatoires comme par exemple l'arthrite ;

WO 03/062232

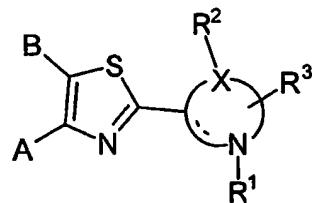
PCT/FR03/00228

- 6 -

- les complications nerveuses des maladies virales comme par exemple les complications du sida ;
- l'addiction aux substances toxiques ;
- et plus généralement toutes les pathologies caractérisées par une production excessive des ROS et/ou un dysfonctionnement des canaux sodiques.

Dans l'ensemble de ces pathologies, il existe des évidences expérimentales démontrant l'implication des ROS (*Free Radic. Biol. Med.* (1996), 20, 675-705 ; *Antioxid. Health. Dis.* (1997), 4 (Handbook of Synthetic Antioxidants), 1-52) ainsi que l'implication des canaux sodiques.

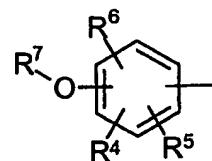
10 Selon l'invention, les composés de formule générale (I), laquelle comprend les composés de formule générale (I')



(I')

sous forme racémique, d'énantiomères ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle

A représente le radical A,



(A)

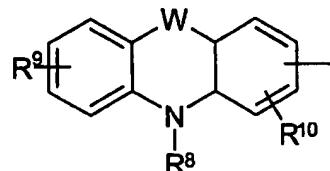
15 dans lequel R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> sont choisis indépendamment parmi le groupe composé d'un atome d'hydrogène, d'un atome halogène, d'un groupe -OH et d'un radical alkyle ou alkoxy et R<sup>7</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 7 -

ou encore A représente le radical A<sub>2</sub>

(A<sub>2</sub>)

dans lequel W représente S ou O,

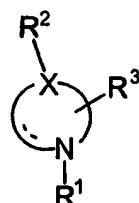
R<sup>8</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,

R<sup>9</sup> représente un atome d'hydrogène, un atome halogène ou un radical alkyle ou alkoxy,

5 et

R<sup>10</sup> représente un atome d'hydrogène, un atome halogène ou un radical alkyle ou alkoxy ;

B représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;



représente un hétérocycle comptant de 4 à 6 chaînons et de 1 à 2 10 hétéroatomes choisis parmi des atomes d'azote, ledit hétérocycle pouvant comprendre une double liaison carbone-carbone lorsqu'il compte 5 ou 6 chaînons, ledit hétérocycle étant de plus lié par un atome de carbone au noyau thiazole adjacent et comprenant les chaînons -NR<sup>1</sup>- et -XR<sup>2</sup>- dans lesquels X représente CH ou N et R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R<sup>3</sup> étant un substituant 15 attaché audit hétérocycle par un de ses atomes de carbone et étant choisi parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy et un groupe -OH, étant entendu toutefois que :

- i) X ne peut représenter N que lorsque ledit hétérocycle compte 6 chaînons ;
- ii) lorsque X représente N, R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;
- 20 iii) lorsque A représente un radical A<sub>1</sub>, X représente CH et R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> représentent tous deux des atomes d'hydrogène, alors R<sup>1</sup> ne représente pas un atome d'hydrogène ;
- iv) lorsqu'il y a une double liaison dans l'hétérocycle, R<sup>3</sup> représente un atome 25 d'hydrogène ;

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 8 -

ainsi que les composés suivants :

- 2,6-di-*tert*-butyl-4-(2-pipéridin-2-yl-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 2,6-di-*tert*-butyl-4-(2-pipéridin-4-yl-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 2,6-di-*tert*-butyl-4-(2-pipéridin-3-yl-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 5 - 2,6-di-*tert*-butyl-4-(2-pyrrolidin-2-yl-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;

ou les sels pharmaceutiquement acceptables des composés de formule générale (I) ;

peuvent être utilisés pour préparer un médicament destiné à prévenir ou traiter l'une des maladies suivantes / l'un des désordres suivants : les troubles du système nerveux central ou périphérique comme par exemple les maladies neurologiques où l'on peut 10 notamment citer la maladie de Parkinson, les traumatismes cérébraux ou de la moelle épinière, l'infarctus cérébral, l'épilepsie, les démences séniles, la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique, les neuropathies périphériques, la douleur (notamment les douleurs d'origine neuropathique et la migraine) ; la schizophrénie, les dépressions et les psychoses ; les maladies auto-immunes comme par exemple le lupus et la sclérose en plaques ou encore les complications du diabète ; les gliomes et les neuroblastomes ; les pathologies inflammatoires comme par exemple l'arthrite ; les complications nerveuses des maladies virales comme par exemple les complications du sida ; l'addiction aux substances toxiques ; et plus généralement toutes les pathologies caractérisées par une 15 production excessive des ROS et/ou un dysfonctionnement des canaux sodiques.

20

Par alkyle, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 12 atomes de carbone, de préférence de 1 à 8 atomes de carbone et plus préférentiellement de 1 à 6 atomes de carbone. Par alkoxy, lorsqu'il n'est pas donné plus de précision, on entend un radical alkoxy linéaire ou ramifié 25 comptant de 1 à 6 atomes de carbone, et de préférence de 1 à 4 atomes de carbone. Enfin, par atome halogène, on entend un atome choisi parmi les atomes de fluor, de chlore, de brome et d'iode.

Par alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend en particulier 30 les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *sec*-butyle et *tert*-butyle, pentyle, néopentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle. Par alkoxy linéaire ou ramifié comptant de 1 à 6 atomes de carbone, on entend notamment les radicaux méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, *sec*-butoxy et *tert*-butoxy, et en particulier les radicaux méthoxy et éthoxy.

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

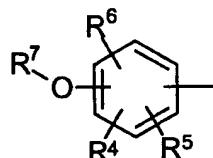
- 9 -

De préférence, les maladies traitées / les désordres traités par les composés de formule générale (I) selon l'invention seront choisis parmi les troubles du système nerveux central ou périphérique et les maladies auto-immunes. En particulier, les maladies traitées / les désordres traités par les composés de formule générale (I) selon l'invention 5 seront choisis parmi la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique, la douleur (notamment les douleurs d'origine neuropathique et la migraine) et la sclérose en plaques.

D'une façon générale, lorsque X représente N, on préférera que R<sup>3</sup> soit choisi parmi un atome d'hydrogène et un radical méthyle, et en particulier que R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène.

De préférence, les composés de formule générale (I') seront tels qu'ils comportent au moins l'une des caractéristiques supplémentaires suivantes :

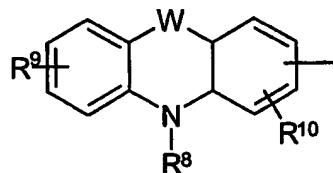
- A représentant un radical A,



(A<sub>1</sub>)

15 dans lequel R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> sont choisis indépendamment parmi le groupe composé  
d'un atome d'hydrogène, d'un groupe -OH et d'un radical alkyle ou alkoxy  
et R<sup>7</sup> représente un atome d'hydrogène,

ou encore A représentant un radical A,



(A<sub>2</sub>)

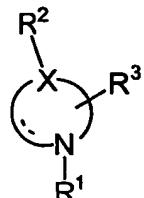
20 dans lequel W représente S ou O,  
R<sup>8</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle,  
R<sup>9</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkoxy, et  
R<sup>10</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkoxy ;

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 10 -

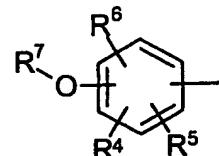
- B représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié comptant de 1 à 4 atomes de carbone ;



- représentant un hétérocycle comptant de 4 à 6 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi des atomes d'azote, ledit hétérocycle pouvant comprendre une double liaison carbone-carbone lorsqu'il compte 5 ou 6 chaînons, ledit hétérocycle étant de plus lié par un atome de carbone au noyau thiazole adjacent et comprenant les chaînons -NR<sup>1</sup>- et -XR<sup>2</sup>- dans lesquels X représente CH ou N et R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R<sup>3</sup> étant un substituant attaché audit hétérocycle par un de ses atomes de carbone et étant choisi parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkoxy et un groupe -OH,  
 étant entendu que :
  - i) X ne peut représenter N que lorsque ledit hétérocycle compte 6 chaînons ;
  - ii) lorsque X représente N, R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;
  - iii) lorsque A représente un radical A<sub>1</sub> et X représente CH, l'un de R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> représente un radical alkyle ou un groupe -OH ; et
  - iv) lorsqu'il y a une double liaison dans l'hétérocycle, R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène.

20 Plus préférentiellement, les composés de formule générale (I') seront tels qu'ils comportent au moins l'une des caractéristiques supplémentaires suivantes :

- A représentant un radical A<sub>1</sub>

(A<sub>1</sub>)

25 dans lequel deux des radicaux R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> sont des radicaux alkyle, et de préférence des radicaux alkyle comptant de 3 à 6 atomes de carbone (lesdits radicaux étant en outre de préférence ramifiés) tandis que le troisième est un atome d'hydrogène

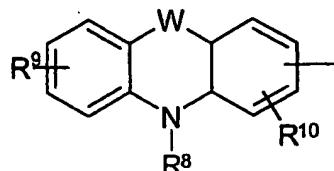
WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 11 -

et R<sup>7</sup> représente un atome d'hydrogène ;

ou encore A représentant un radical A<sub>2</sub>

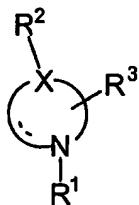
(A<sub>2</sub>)

dans lequel W représente S ou O

R<sup>8</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et

5 R<sup>9</sup> et R<sup>10</sup> représentent des atomes d'hydrogène ;

- B représentant un atome d'hydrogène ou le radical méthyle ;



10 • représentant un hétérocycle saturé comptant de 4 à 6 chaînons et de 1 à 2 hétéroatomes choisis parmi des atomes d'azote, ledit hétérocycle étant lié par un atome de carbone au noyau thiazole adjacent et comprenant les chaînons -NR<sup>1</sup>- et -XR<sup>2</sup>- dans lesquels X représente CH ou N et R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, R<sup>3</sup> étant un substituant attaché audit hétérocycle par un de ses atomes de carbone et étant choisi parmi un atome d'hydrogène, un radical alkyle et un groupe -OH,

étant entendu que :

15 i) X ne peut représenter N que lorsque ledit hétérocycle compte 6 chaînons ;  
 ii) lorsque X représente N, R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ;  
 iii) lorsque A représente un radical A<sub>1</sub> et X représente CH, l'un de R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> représente un radical alkyle ou un groupe -OH.

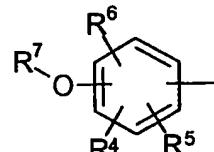
WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 12 -

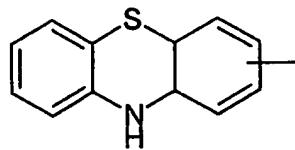
De façon encore plus préférentielle, les composés de formule générale (I') seront tels qu'ils comportent au moins l'une des caractéristiques supplémentaires suivantes :

- A représentant un radical A<sub>1</sub>

(A<sub>1</sub>)

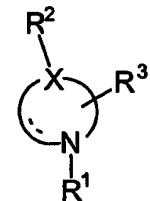
5 dans lequel deux des radicaux R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> sont des radicaux *tert*-butyle ou isopropyle tandis que le troisième est un atome d'hydrogène et R<sup>7</sup> représente un atome d'hydrogène ;

ou encore A représentant le radical suivant :



;

- B représentant un atome d'hydrogène ;



• représentant :

10 i) soit un radical pyrrolidinylique ou pipéridinylique dont l'un des atomes de carbone est substitué par un groupe -OH ;

ii) soit un radical pipérazinyle dont l'un des atomes d'azote est éventuellement substitué par un radical alkyle (de préférence méthyle ou éthyle).

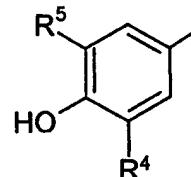
15 Une variante généralement préférée de l'invention sera celle où le radical A représente un radical A<sub>1</sub>.

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

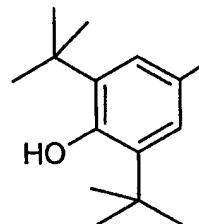
- 13 -

Selon une variante particulièrement préférée de l'invention, A représente le radical A<sub>1</sub>

(A<sub>1</sub>)

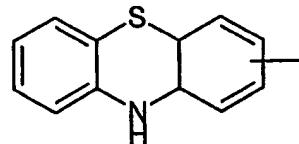
dans lequel R<sup>4</sup> et R<sup>5</sup> sont choisis indépendamment parmi des radicaux alkyle ;

et, de préférence, A représente le radical



Selon une autre variante préférée, A représente un radical A<sub>2</sub>, dans lequel R<sup>8</sup> 5 représentera de préférence un atome d'hydrogène ou un radical alkyle (et plus préférentiellement un atome d'hydrogène), R<sup>9</sup> représentera de préférence un atome d'hydrogène ou un radical alkoxy, et R<sup>10</sup> représentera de préférence un atome d'hydrogène ou un radical alkoxy ;

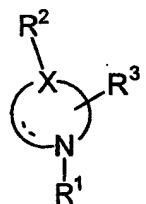
et, de préférence selon cette variante, A représente le radical :



WO 03/062232

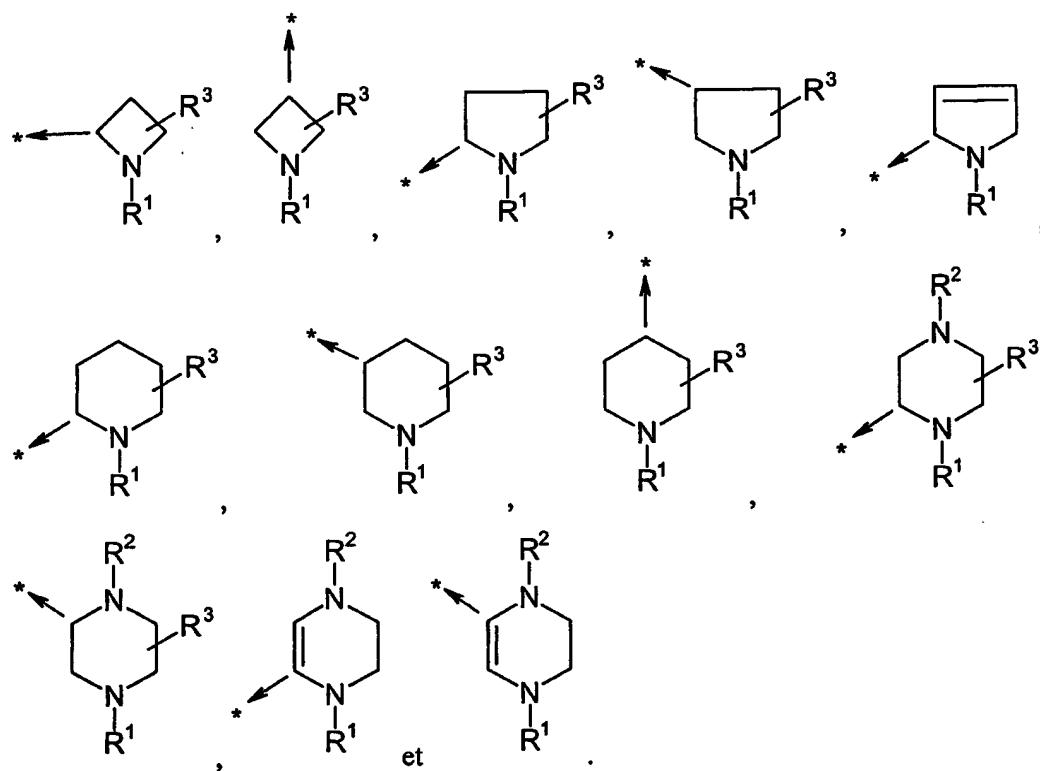
PCT/FR03/00228

- 14 -

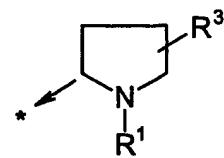


Selon encore une autre variante préférée, le radical groupe composé des radicaux :

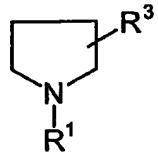
sera choisi parmi le



La flèche émanant d'une structure chimique indique le point d'attache de la structure au reste de la molécule. Par exemple :



R' indique que le radical

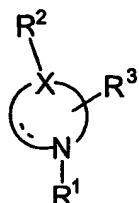


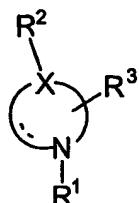
$R'$  indique que le radical  $R'$  est attaché au reste de la molécule par l'atome de carbone en position  $\alpha$  par rapport à l'atome d'azote (position 2 du noyau pyrrolidinyle).

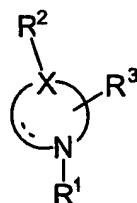
WO 03/062232

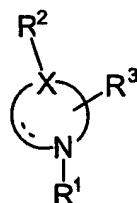
PCT/FR03/00228

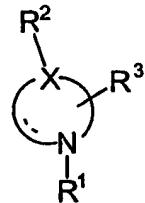
- 15 -

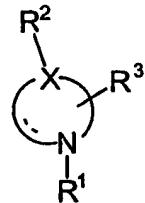


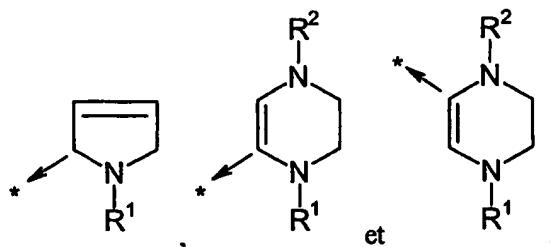
Selon ladite variante préférée, le radical  représentera de préférence un radical pipérazinyle dont l'un des atomes d'azote est éventuellement substitué par un radical alkyle (de préférence méthyle ou éthyle).



Notamment, le radical  représentera tout préférentiellement un noyau pipérazinyle non substitué ( $R^1$ ,  $R^2$  et  $R^3$  représentent chacun un atome d'hydrogène) ; 5 alternativement, il représentera un noyau pipérazinyle substitué par un radical alkyle (de préférence méthyle ou éthyle et plus préférentiellement méthyle).



Selon une variante particulière de l'invention, le radical  sera tel qu'il 10 comprenne une double liaison carbone-carbone. Selon ladite variante, ledit radical sera de préférence choisi parmi les radicaux

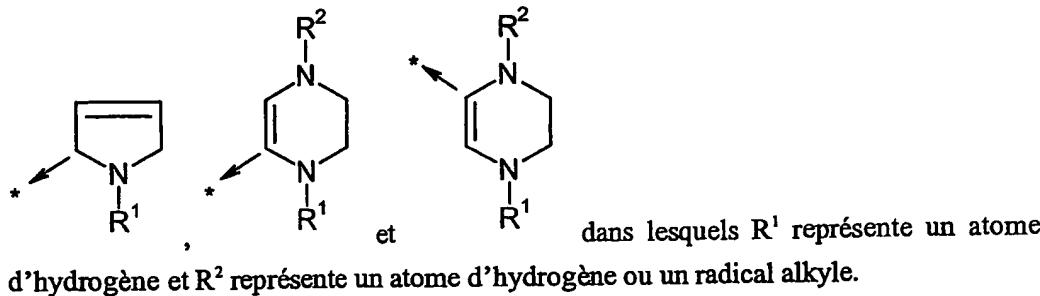


WO 03/062232

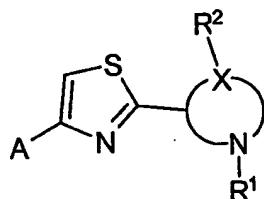
PCT/FR03/00228

- 16 -

et en particulier parmi les radicaux



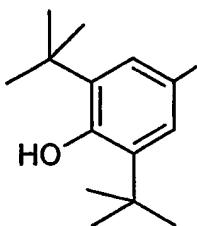
Un aspect plus particulier de l'invention concerne l'utilisation de composés de formule 5 générale (V)



(V)

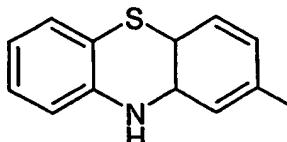
sous forme racémique, d'énantiomères ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle

A représente le radical



(ou 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényle),

10 le radical



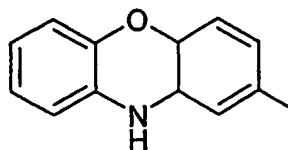
(ou 10H-phénothiazin-2-yle)

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 17 -

ou le radical



(ou 10H-phénoxazin-2-yle) ; et



représente un hétérocycle comptant de 5 à 6 chaînons lié par un atome de carbone au noyau thiazole adjacent, ledit hétérocycle comprenant par ailleurs des chaînons  $-\text{CH}_2-$  ainsi qu'un chaînon  $-\text{N}(\text{R}^1)-$  et un chaînon  $-\text{X}(\text{R}^2)-$  non adjacents, X représentant CH ou N et  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  représentant indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,  
 étant entendu toutefois que X ne peut représenter N que lorsque ledit hétérocycle compte 6 chaînons ;

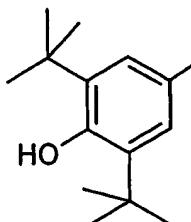
pour préparer un médicament destiné à prévenir ou traiter l'une des maladies suivantes / l'un des désordres suivants : les troubles du système nerveux central ou périphérique comme par exemple les maladies neurologiques où l'on peut notamment citer la maladie de Parkinson, les traumatismes cérébraux ou de la moelle épinière, l'infarctus cérébral, l'épilepsie, les démences séniles, la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique, les neuropathies périphériques, la douleur (notamment les douleurs d'origine neuropathique et la migraine) ; la schizophrénie, les dépressions et les psychoses ; les maladies auto-immunes comme par exemple le lupus et la sclérose en plaques ou encore les complications du diabète ; les gliomes et les neuroblastomes ; les pathologies inflammatoires comme par exemple l'arthrite ; les complications nerveuses des maladies virales comme par exemple les complications du sida ; l'addiction aux substances toxiques ; et plus généralement toutes les pathologies caractérisées par une production excessive des ROS et/ou un dysfonctionnement des canaux sodiques.

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

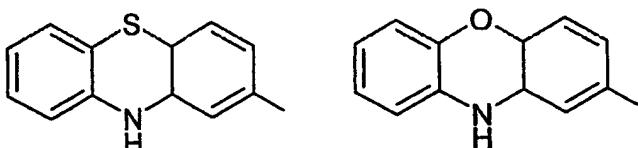
- 18 -

Selon une variante dudit aspect, les composés de formule générale (V) seront tels que A



représente le radical

Alternativement, les composés de formule générale (V) seront tels que A représente le radical



5

ou

Toujours selon ledit aspect, l'hétérocycle du radical



sera de préférence choisi parmi le groupe constitué des cycles pyrrolidine, pipéridine et pipérazine, R<sup>1</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle et R<sup>2</sup> représentant un atome d'hydrogène ou un radical méthyle lorsque X représente N ou bien un atome d'hydrogène lorsque X représente CH.

En d'autres termes, le radical



des composés de formule générale (V) représentera de préférence l'un des radicaux pyrrolidinyle, pipéridinyle et pipérazinyle attachés par un atome de carbone au noyau thiazole qui les porte, chacun des atomes d'azote desdits radicaux pouvant être indépendamment substitué par un atome d'hydrogène ou un radical méthyle.

15

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 19 -

De préférence, les composés de formule générale (V) seront tels que R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène lorsque X représente CH. Plus préférentiellement, les composés de formule générale (V) seront tels que les radicaux R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> seront tous deux des atomes d'hydrogène.

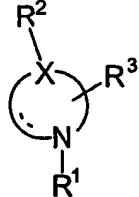
5 Toutes les préférences applicables aux utilisations selon l'invention de composés de formule générale (I) ou de sels pharmaceutiquement acceptables de composés de formule générale (I) sont applicables *mutatis mutandis* aux utilisations de composés de formule générale (V) ou de sels pharmaceutiquement acceptables de composés de formule générale (V).

10 Seront en outre tout particulièrement préférés pour une utilisation selon l'invention les composés décrits plus loin dans les exemples 1 à 15, et encore plus particulièrement les composés des exemples 1, 2, 6, 7, 9, 11 et 13.

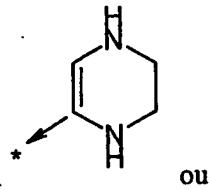
L'invention a également pour objet, en tant que produits nouveaux, les composés de formule générale (I) ou (V) ou leurs sels.

15 Un autre objet de l'invention est un procédé de préparation des composés de formule

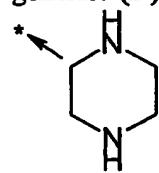
générale (I') dans laquelle le radical



représente un radical

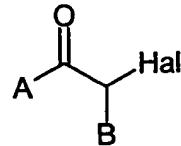


ou



, ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

a) réaction d'un composé de formule générale (II)

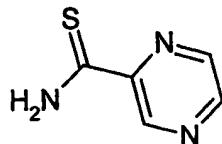


(II)

WO 03/062232

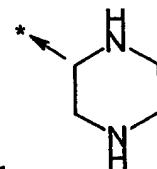
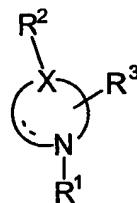
PCT/FR03/00228

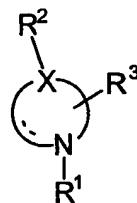
- 20 -

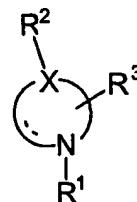
avec un composé de formule générale (III<sub>A</sub>)(III<sub>A</sub>)

et

b) réduction de l'intermédiaire obtenu après l'étape a) :



i) soit, dans le cas où  représente un radical , à l'aide 5 d'hydrogène sous pression et en présence d'un catalyseur de type palladium sur charbon ;

ii) soit, dans le cas où  représente un radical , à l'aide d'hydrogène à température et pression ambiantes et en présence d'un catalyseur de type palladium sur charbon.

10 De préférence, l'étape a) du procédé ci-dessus sera effectuée en chauffant à une température comprise entre 25 et 100 °C (et de préférence entre 50 et 100 °C). Parmi les solvants envisageables pour l'étape a) du procédé, on pourra citer le diméthyléther, diéthyléther, l'éthanol, le toluène ou un solvant similaire, et en particulier le toluène.

15 Pour l'étape b) i) du procédé, on préférera utiliser un solvant comme l'acide acétique, le méthanol ou l'éthanol (et en particulier l'acide acétique) et effectuer la réaction à une température comprise entre 25 et 100 °C (et de préférence entre 50 et 100 °C). De préférence également, la pression d'hydrogène sera comprise entre 3 et 5 bars.

En ce qui concerne l'étape b) ii) du procédé, on préférera utiliser un solvant alcoolique comme le méthanol ou l'éthanol.

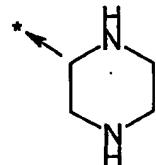
WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 21 -

Selon des variantes particulières du procédé ci-dessus, l'étape b) ii) du procédé peut aussi être remplacée par une réaction de l'intermédiaire obtenu après l'étape a) avec de l'hydrure de lithium et d'aluminium (LAH) dans un solvant comme le diéthyléther (cf. par exemple *J. Am. Chem. Soc.* (1959), 2464-2469) ou encore par une réduction 5 dudit intermédiaire par  $\text{NaBH}_4$  ou  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  dans un solvant alcoolique comme le méthanol ou l'éthanol (cf. *J. Het. Chem.* (1999), 36(1), 25-32 ; *Tetrahedron. Lett.* (1997), 38(52), 9031-9034 ; ou *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* (1992), 10, 1245-1250).

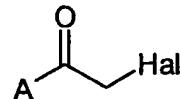
L'invention a aussi pour objet un procédé de préparation des composés de formule



générale (V) dans laquelle le radical  $\text{R}^1$  représente un radical

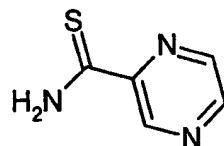
10 procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

a) réaction d'un composé de formule générale (II')



(II')

avec un composé de formule générale (III<sub>A</sub>)



(III'<sub>A</sub>)

et

b) réduction de l'intermédiaire obtenu après l'étape a) à l'aide d'hydrogène sous 15 pression et en présence d'un catalyseur de type palladium sur charbon.

Pour ce procédé particulier, des préférences analogues à celles du procédé plus général décrit précédemment sont applicables *mutatis mutandis*.

L'invention concerne encore, à titre de médicaments, les composés de formule générale (I) ou (V) ou leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Elle se rapporte en outre à des compositions pharmaceutiques comprenant, à titre de principe actif, au moins un composé de formule générale (I) ou (V) ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un 5 tel composé.

Au niveau des composés de formule générale (I) ou (V), les mêmes préférences que pour les utilisations décrites précédemment sont applicables *mutatis mutandis* aux produits, médicaments et compositions selon l'invention.

Par sel pharmaceutiquement acceptable, on entend notamment des sels d'addition 10 d'acides inorganiques tels que chlorhydrate, bromhydrate, iodhydrate, sulfate, phosphate, diphosphate et nitrate ou d'acides organiques tels que acétate, maléate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, lactate, méthanesulfonate, p-toluenesulfonate, pamoate et stéarate. Entrent également dans le champ de la présente invention, lorsqu'ils 15 sont utilisables, les sels formés à partir de bases telles que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. Pour d'autres exemples de sels pharmaceutiquement acceptables, on peut se référer à "Salt selection for basic drugs", *Int. J. Pharm.* (1986), 33, 201-217.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent être 20 sous forme d'un solide, par exemple des poudres, des granules, des comprimés, des gélules, des liposomes, des suppositoires ou des patchs. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, 25 les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidine et la cire.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi 25 se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

L'administration d'un médicament selon l'invention pourra se faire par voie topique, par 30 voie orale, par voie parentérale, par injection intramusculaire, par injection sous-cutanée, par injection intra-veineuse, etc.

La dose d'un produit selon la présente invention, à prévoir pour le traitement des maladies ou troubles mentionnés ci-dessus, varie suivant le mode d'administration, l'âge et le poids corporel du sujet à traiter ainsi que l'état de ce dernier, et il en sera décidé en

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 23 -

définitive par le médecin ou le vétérinaire traitant. Une telle quantité déterminée par le médecin ou le vétérinaire traitant est appelée ici "quantité thérapeutiquement efficace".

A titre indicatif, la dose d'administration envisagée pour un médicament selon l'invention est comprise entre 0,1 mg à 10 g suivant le type de composé actif utilisé.

- 5 Les composés de formule générale (I) ou (V) selon l'invention peuvent être préparés selon les procédures décrites dans la partie qui suit.

#### **PREPARATION DES COMPOSES DE FORMULE GENERALE (I) ou (I') :**

Les composés de formule générale (I) ne répondant pas à la sous-formule générale (I') sont préparés, par exemple, en utilisant les méthodes générales décrites dans la demande de brevet PCT WO 01/26656. Les composés de sous-formule générale (I') pourront être préparés, par exemple, selon des méthodes analogues aux méthodes générales décrites dans la demande de brevet PCT WO 01/26656. Par ailleurs, les composés de formule générale (V) sont pour la plupart des composés de formule générale (I) ; dans le cas contraire, ils peuvent être préparés selon des méthodes analogues à celles décrites 15 composés de formule générale (I).

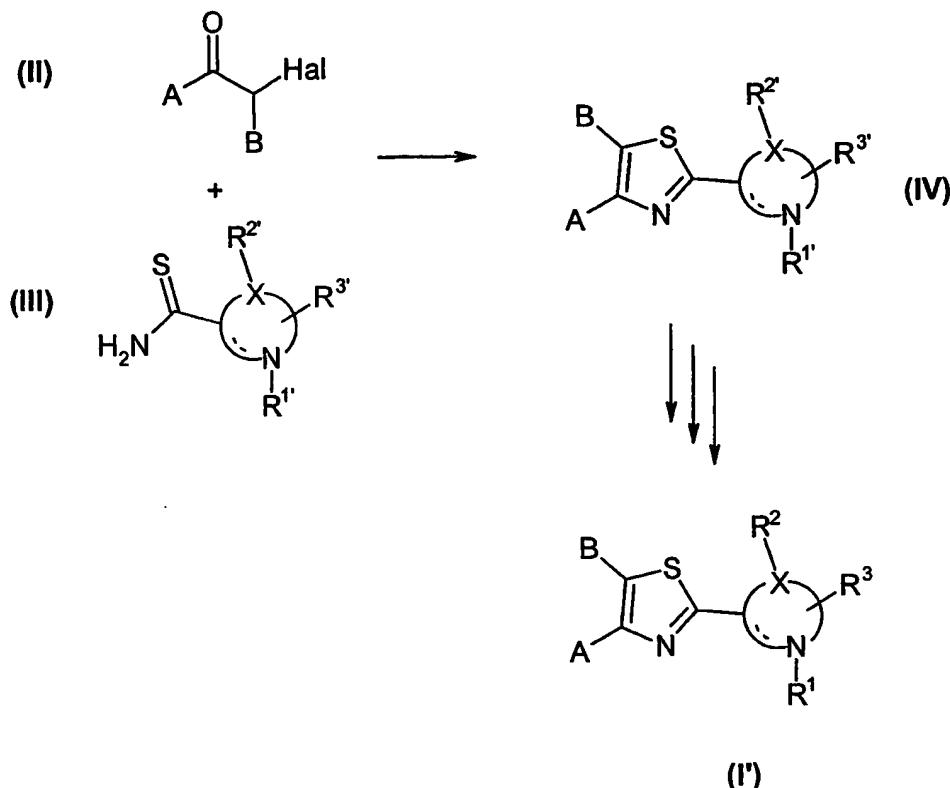
##### **A. Préparation des composés de formule générale (I') :**

Le schéma 1 ci-dessous présente un résumé d'une stratégie générale de synthèse qui peut être employée pour préparer les composés de sous-formule générale (I') :

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 24 -

Schéma 1

Selon ladite stratégie générale, l' $\alpha$ -chloro- ou l' $\alpha$ -bromocétone de formule générale (II), dans laquelle A et B ont la même signification que dans la formule générale (I') et Hal représente un atome de chlore ou un atome de brome, est mise à réagir, selon un protocole expérimental décrit dans la littérature (*J. Org. Chem.* (1995), 60, 5638-5642),

5 avec un thioamide de formule générale (III), dans laquelle les groupes R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> sont soit les groupes R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> tels que définis dans la formule générale (I') dans le cas où ces groupes sont inertes dans les conditions de réaction, soit un groupe protecteur remplaçant les radicaux R<sup>1</sup> et/ou R<sup>2</sup> (lorsque R<sup>1</sup> = H et/ou XR<sup>2</sup> = NH, R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> peuvent être choisis notamment parmi les groupements *tert*-butoxycarbonyle (Boc) et

10 benzyloxycarbonyle (Cbz)) ou encore le groupe R<sup>3</sup> qui a été protégé à l'aide d'un groupe protecteur insensible aux conditions de réaction (lorsque R<sup>3</sup> = OH, R<sup>3</sup> peut notamment représenter -O-CO-CH<sub>3</sub> ou -O-CH<sub>2</sub>-Ph (i.e. OBn)). Les groupes protecteurs éventuels sont ensuite sélectivement retirés dans des conditions connues de l'homme du métier pour donner le composé de formule générale (I').

15 La préparation des intermédiaires de formule générale (II) ou (III) non commerciaux est respectivement détaillée dans les parties B et C plus loin.

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 25 -

La stratégie de synthèse pour obtenir les composés de formule générale (I') à partir des composés de formule générale (IV) différera légèrement selon la nature de X et le type de dérivé de thiazole souhaité, comme exposé ci-après. Deux cas seront principalement à distinguer : celui dans lequel X représente CH et celui dans lequel X représente N.

5 CAS 1 : X = CH :

a) Lorsque R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkoxy, la synthèse du composé de formule générale (I') à partir du composé de formule générale (IV) pourra être effectuée selon la méthode représentée dans le schéma 2 ci-après.

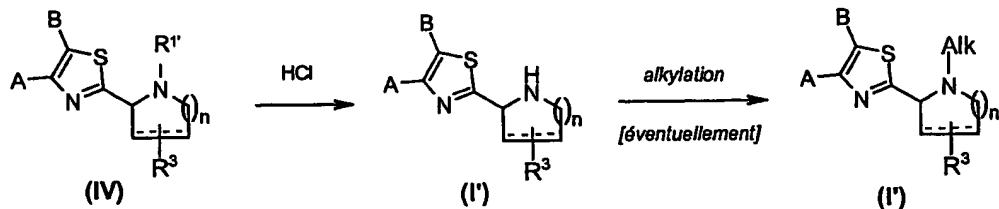


Schéma 2

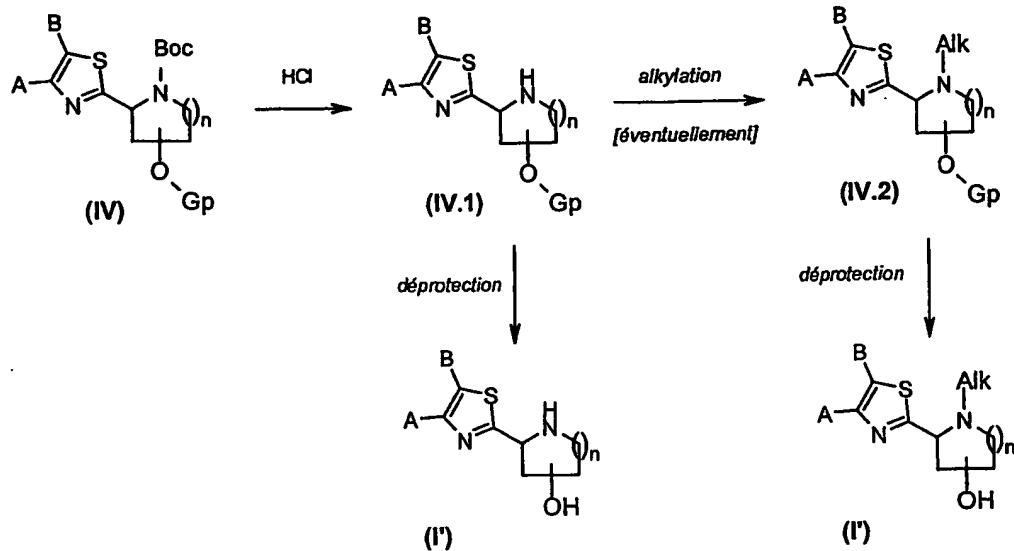
10 Selon cette méthode, la fonction amine du composé de formule générale (IV) dans laquelle R<sup>1</sup> représente un groupe Boc ou Cbz (n étant un entier de 0 à 2, la double liaison représentée en pointillés étant éventuellement présente lorsque n = 1) est déprotégée par action d'un acide tel que HCl (dans le cas où R<sup>1</sup> représente un groupe Boc) ou par hydrogénéation ou action d'un mélange HCl / acide acétique glacial (dans le cas où R<sup>1</sup> représente un groupe Cbz). Le composé de formule générale (I') est ensuite éventuellement alkylée dans le cas où R<sup>1</sup> représente un radical alkyle (par exemple par une réaction d'amination réductrice analogue à celle présentée pour le CAS 2, schéma 5), ces réactions étant effectuées dans des conditions classiques pour l'homme du métier. D'autres groupes protecteurs que le groupe Boc peuvent bien sûr être utilisés par l'homme du métier qui se référera alors aux méthodes de protection/déprotection décrites dans *Protective groups in organic synthesis*, 2nd ed., (John Wiley & Sons Inc., 15 1991).

20 b) Lorsque R<sup>3</sup> représente un groupe OH, la synthèse du composé de formule générale (I') à partir du composé de formule générale (IV) pourra être effectuée selon la méthode représentée dans le schéma 3 ci-après.

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 26 -

Schéma 3

La méthode de synthèse est analogue à celle présentée dans le paragraphe a) qui précède (n étant toujours un entier de 0 à 2), une ultime réaction de déprotection de la fonction alcoolique de l'intermédiaire de formule générale (IV.1) ou (IV.2). Par exemple, lorsque Gp représentera le groupe benzyle, l'intermédiaire de formule générale (IV.1) ou (IV.2) sera soumis à une réaction d'hydrogénéation catalysée par un catalyseur de type palladium sur charbon. D'autres groupes protecteurs Gp peuvent bien sûr être utilisés par l'homme du métier qui se référera alors aux méthodes de protection/déprotection décrites dans *Protective groups in organic synthesis*, 2nd ed., (John Wiley & Sons Inc., 1991). Dans certains cas (option non représentée dans le schéma 3), l'on pourra se passer du groupe protecteur Gp et travailler avec l'intermédiaire de formule générale (IV) dans lequel R<sup>3</sup> = OH.

CAS 2 : X = N :

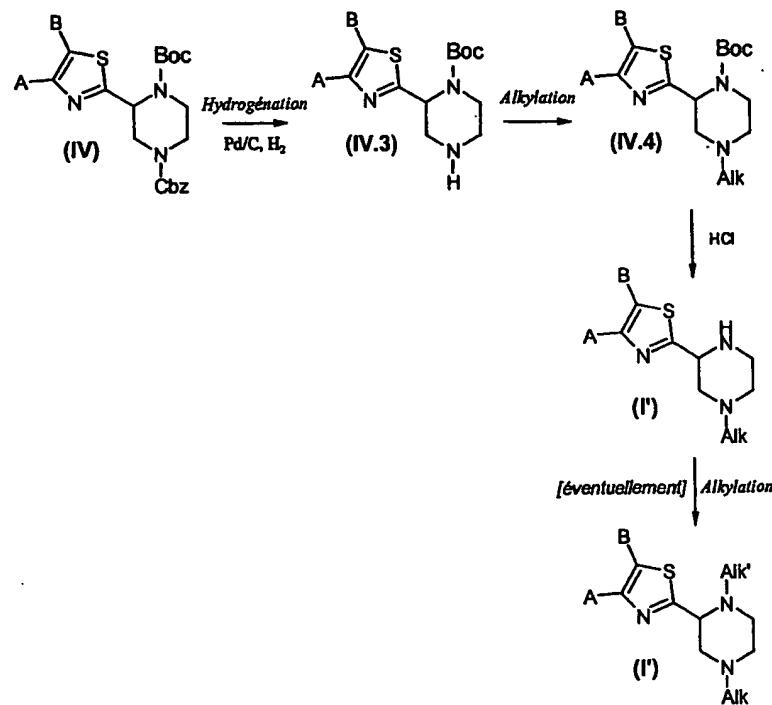
a) Lorsque X = N et le composé de formule générale (I') souhaité est du type pipérazinylthiazole, la synthèse du composé de formule générale (I') à partir du composé de formule générale (IV) pourra être effectuée comme résumé dans les schémas 4 à 6 ci-après.

Lorsque l'un au moins de R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représente un radical alkyle, une méthode de synthèse des composés de formule générale (I') à partir du composé de formule générale (IV) pourra être celle représentée dans le schéma 4 ci-après.

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 27 -

Schéma 4

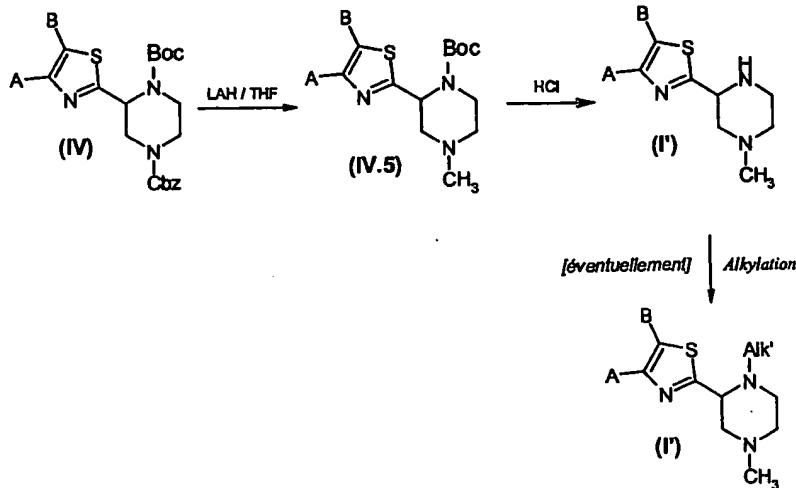
Lorsque le composé de formule générale (I') souhaité est tel que l'un au moins de R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représente un radical alkyle, le composé de formule générale (IV) dans laquelle R<sup>1</sup> = Cbz et R<sup>2</sup> = Boc (ou vice-versa, l'une des options seulement étant représentée dans le schéma) est d'abord soumis à une réaction d'hydrogénéation catalysée par un catalyseur de type palladium sur charbon pour donner l'intermédiaire de formule générale (IV.3). Ledit intermédiaire peut alors être alkylé, par exemple par une réaction d'amination réductrice ou toute autre réaction adéquate d'alkylation d'une amine à la disposition de l'homme du métier. La suppression du groupe protecteur Boc est ensuite effectuée en milieu acide (par exemple en utilisant HCl) pour donner un composé de formule générale (I') dans laquelle l'un de R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représente un radical alkyle et l'autre représente un atome d'hydrogène. Cet atome d'hydrogène peut ensuite être remplacé, si l'on souhaite avoir un composé de formule générale (I') dans laquelle l'un de R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent chacun un radical alkyle, par un autre radical alkyle (Alk') au moyen d'une seconde réaction d'alkylation.

Selon une variante particulière, le composé de formule générale (I') souhaité sera tel que R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub> ou R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>. La préparation du composé de formule générale (I') à partir du composé de formule générale (IV) pourra alors se faire comme représenté dans le schéma 4bis.

WO 03/062232

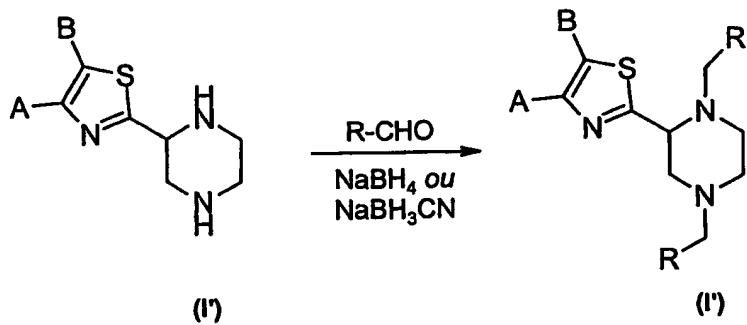
PCT/FR03/00228

- 28 -

Schéma 4bis

Dans ce cas particulier, le composé de formule générale (IV) dans laquelle R<sup>1</sup> = Cbz ou R<sup>2</sup> = Cbz et l'autre de R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représente le radical Boc pourra être traité par de l'hydrure de lithium et d'aluminium (LAH) pour donner directement l'intermédiaire de formule générale (IV.5). Cet intermédiaire est ensuite traité en milieu acide (par exemple en utilisant HCl) pour donner le composé de formule générale (I') avant d'être, dans le cas où l'autre des radicaux R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représente un radical alkyle (Alk'), alkylé selon des méthodes bien connues de l'homme du métier.

Une autre variante particulière, représentée dans le schéma 5 ci-après, concerne certains composés de formule générale (I') dans laquelle R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent le même radical alkyle.

Schéma 5

Selon ladite variante, le composé de formule générale (I') dans laquelle R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent des atomes d'hydrogène peut être soumis à une réaction d'amination réductrice, par exemple en le traitant, dans un solvant anhydre comme par exemple le

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 29 -

méthanol ou l'acetonitrile, avec un aldéhyde de formule générale R-CHO dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en présence d'un agent réducteur tel que NaBH<sub>4</sub> ou NaBH<sub>3</sub>CN, pour donner le composé de formule générale (I') dans laquelle R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent le même radical alkyle.

5 Alternativement, on peut aussi utiliser l'intermédiaire de formule générale (IV.3) et le soumettre à une réaction de déprotection par action d'un acide tel que HCl pour obtenir le composé de formule générale (I') dans laquelle R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent des atomes d'hydrogène.

Enfin, lorsque le composé de formule générale (I') souhaité est tel que R<sup>1</sup> = H et 10 R<sup>2</sup> = H, le composé de formule générale (IV) dans laquelle R<sup>1</sup> = Bn et R<sup>2</sup> = Bn pourra être débenzylé par action de chloroéthylchloroformate dans un solvant comme le dichloroéthane (laquelle permet d'obtenir l'intermédiaire mono-débenzylé de formule générale (IV.6), ce qui peut constituer une autre voie pour obtenir des dérivés monoalkylés) suivie d'une hydrogénéation catalysée par un catalyseur de type palladium 15 sur charbon, ou, alternativement, par une hydrogénéation catalysée par un catalyseur de type palladium sur charbon, cette dernière permettant d'obtenir directement le composé de formule générale (I) dans laquelle R<sup>1</sup> = H et R<sup>2</sup> = H (cf. schéma 6 ci-après).

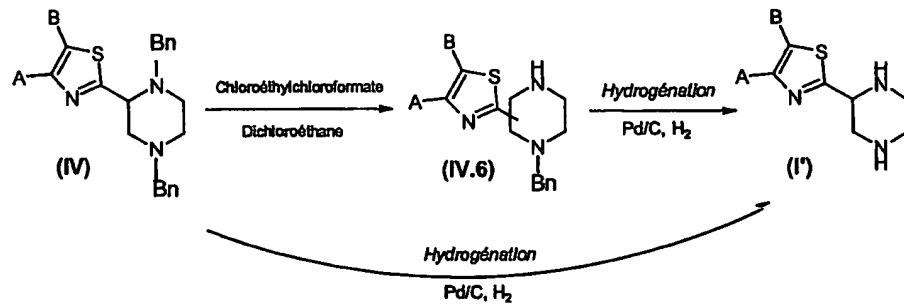


Schéma 6

b) Lorsque X = N et le composé de formule générale (I') souhaité est du type tétrahydropyrazinylthiazole, la synthèse du composé de formule générale (I') à partir du 20 composé de formule générale (IV) peut être effectuée comme résumé dans les schémas 7 et 8 ci-après.

Lorsque l'un au moins de R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représente un radical alkyle, une méthode de synthèse des composés de formule générale (I') à partir du composé de formule générale (IV) pourra être celle représentée dans le schéma 7 ci-après.

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 30 -

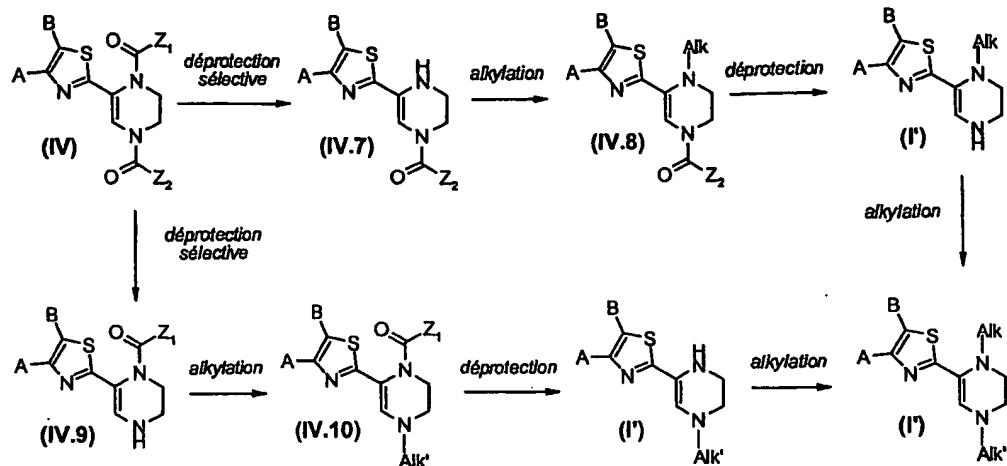


Schéma 7

L'intermédiaire de formule générale (IV) du type tétrahydropyrazinylthiazole de départ, dans lequel (par exemple)  $Z_1$  représente  $CH_3$  et  $Z_2$  représente  $OtBu$  (ou vice-versa) ou  $Z_1$  représente  $OBn$  et  $Z_2$  représente  $OtBu$  (ou vice-versa) ou encore  $Z_1$  représente  $Boc$  et  $Z_2$  représente  $Cbz$  (ou vice-versa), est soumis à une déprotection sélective de l'une des 5 fonctions énaminés pour donner l'intermédiaire de formule générale (IV.7) ou (IV.9) avant d'être soumis à une réaction d'alkylation (par exemple une réaction d'amination réductrice comme décrit au CAS 2, a)) pour donner l'intermédiaire de formule générale (IV.8) ou (IV.10). Ledit intermédiaire de formule générale (IV.8) ou (IV.10) est ensuite 10 déprotégé dans des conditions classiques pour l'homme du métier. Le composé de formule générale (I') obtenu dans lequel l'un de  $R^1$  et  $R^2$  représente un radical alkyle (Alk ou Alk') et l'autre représente un atome d'hydrogène peut alors être éventuellement alkylé une seconde fois pour donner un composé de formule générale (I') dans lequel 15 chacun de  $R^1$  et  $R^2$  représente un radical alkyle.

Lorsque par contre le composé de formule générale (I') souhaité est tel que  $R^1 = H$  et 15  $R^2 = H$ , le composé de formule générale (I') pourra être préparé en une ou deux étapes comme représenté dans le schéma 8 ci-après.



Schéma 8

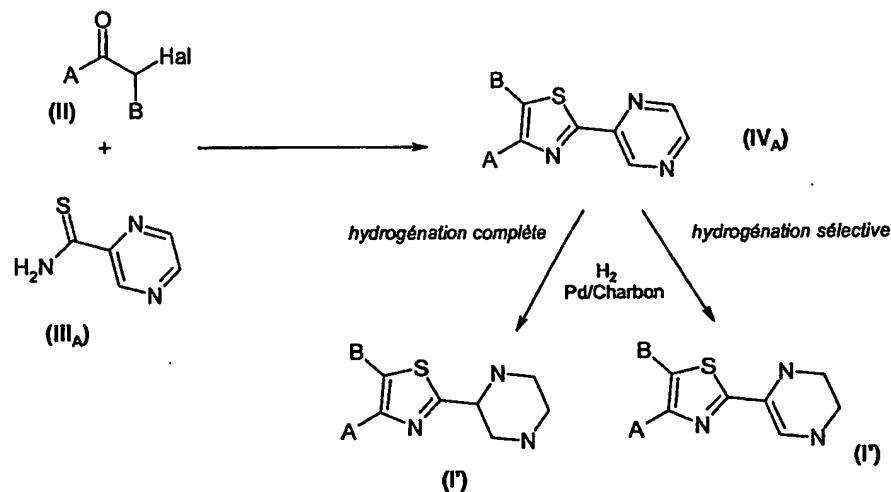
WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 31 -

Selon cette variante, l'intermédiaire de formule générale (IV) du type tétrahydropyrazinylthiazole de départ est soumis à une double déprotection (une ou deux étapes selon les cas) des fonctions énamines pour donner le composé de formule générale (I') dans laquelle R<sup>1</sup> = H et R<sup>2</sup> = H. De préférence, les groupes Z<sub>1</sub> et Z<sub>2</sub> seront 5 identiques (par exemple Z<sub>1</sub> = Z<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>, Z<sub>1</sub> = Z<sub>2</sub> = OTBu ou Z<sub>1</sub> = Z<sub>2</sub> = OBN), ce qui permettra la double déprotection en une unique étape. En particulier, ces deux groupes pourront être chacun OTBu, ce qui permettra une déprotection en milieu acide, par exemple au moyen de HCl.

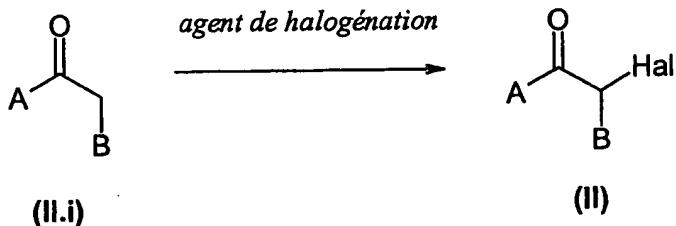
c) Lorsque X = N et le composé de formule générale (I') souhaité est du type 10 tétrahydropyrazinylthiazole ou pipérazinylthiazole, la synthèse du composé de formule générale (I') peut avantageusement être effectuée à partir des composés de formules générales (II) et (III<sub>A</sub>) comme résumé dans le schéma 9 ci-après.

Schéma 9

Selon cette variante préférée, les composés de formules générales (II) et (III<sub>A</sub>) sont mis 15 à réagir dans les mêmes conditions que celles déjà indiquées précédemment pour les composés de formules générales (II) et (III), la réaction produisant l'intermédiaire de formule générale (IV<sub>A</sub>). Ce dernier est ensuite soumis à une hydrogénéation catalytique (catalyseur de type palladium sur charbon) et produit, selon les conditions employées (pression et température ambiantes pour l'hydrogénéation partielle ou pression 20 d'hydrogène plus importante et chauffage à une température comprise entre 25 et 100 °C et de préférence entre 50 et 100 °C pour l'hydrogénéation totale), le dérivé de pipérazinylthiazole ou le dérivé de tétrahydropyrazinylthiazole correspondant.

**B. Préparation des intermédiaires de formule générale (II) :**

Les  $\alpha$ -chloro- ou  $\alpha$ -bromocétones de formule générale (II) sont préparées, schéma 10, par chloration ou bromation des cétones correspondantes de formule générale (III.i) selon des techniques connues de l'homme du métier. En particulier, dans le cas d'une 5 bromation, l' $\alpha$ -bromo-cétone pourra être obtenue par réaction de la cétone avec un agent de bromation tel que  $\text{CuBr}_2$  (*J. Org. Chem.* (1964), 29, 3459), du brome (*J. Het. Chem.* (1988), 25, 337), du N-bromosuccinimide (*J. Amer. Chem. Soc.* (1980), 102, 2838) en présence d'acide acétique dans un solvant comme l'acétate d'éthyle ou le dichlorométhane,  $\text{HBr}$  ou  $\text{Br}_2$ , dans de l'éther, de l'éthanol ou de l'acide acétique (*Biorg. Med. Chem. Lett.* (1996), 6(3), 253-258 ; *J. Med. Chem.* (1988), 31(10), 1910-1918 ; 10 *J. Am. Chem. Soc.* (1999), 121, 24), à l'aide d'une résine de bromation (*J. Macromol. Sci. Chem.* (1977), A11, (3) 507-514) ou encore en utilisant un agent de bromation sélectif comme le 5,5-dibromo-2,2-diméthyl-4,6-dioxo-1,3-dioxane (cf. *Synthesis* (1978), 140-142).

**Schéma 10**

15 Dans le cas où les cétones de formule générale (III.i) ne seraient pas commerciales, l'homme du métier pourra les préparer en utilisant des réactions qui lui sont connues, par exemple celles décrites dans la demande de brevet PCT WO 01/26656 (cf. en particulier pages 87 à 99 de ce document).

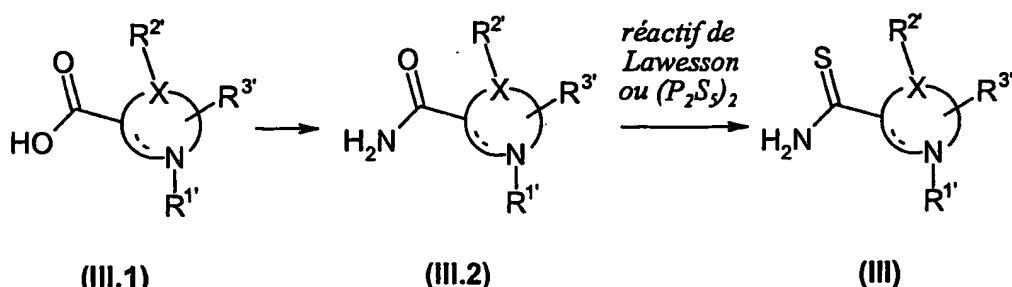
**C. Préparation des intermédiaires de formule générale (III) :**

20 Les thioamides de formule générale (III) peuvent être obtenus, par exemple, schéma 11, par réaction des carboxamides de formule générale (III.2) avec le réactif de Lawesson ou avec  $(\text{P}_2\text{S}_5)_2$ , les carboxamides de formule générale (III.2) étant eux-mêmes obtenus à partir des acides correspondants de formule générale (III.1) selon des réactions bien connues de l'homme du métier.

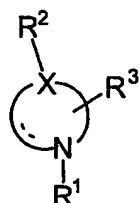
WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 33 -

Schéma 11

Dans le cas où X représente CH, il pourra être nécessaire de protéger, lors de la synthèse des composés de formule générale (I), l'atome d'azote de l'hétérocycle



, par exemple à l'aide d'un groupement Boc ou Cbz.

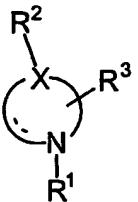
Dans le cas où les composés de formule générale (I) sont tels que X représente un atome d'azote, l'un de R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un radical alkyle ou bien R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent des radicaux alkyle différents, il sera généralement utile de synthétiser des intermédiaires de formule générale (III) dans lesquels R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représenteront respectivement des groupes protecteurs Gp<sub>1</sub> et Gp<sub>2</sub>. Par exemple, on pourra choisir Gp<sub>1</sub> représentant le radical Boc et Gp<sub>2</sub> représentant le radical Cbz ou vice-versa.

Dans le cas où les composés de formule générale (I) sont tels que X représente un atome d'azote et R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent des atomes d'hydrogène, les intermédiaires de formule générale (III) pourront être tels que R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> représentent respectivement des groupes protecteurs Gp<sub>1</sub> et Gp<sub>2</sub>. Dans ce cas, on pourra notamment faire les choix suivants : Gp<sub>1</sub> représentant le radical Boc et Gp<sub>2</sub> le radical Cbz (ou vice-versa), ou Gp<sub>1</sub> et Gp<sub>2</sub> représentant deux radicaux benzyle, ou encore Gp<sub>1</sub> et Gp<sub>2</sub> représentant deux radicaux Boc.

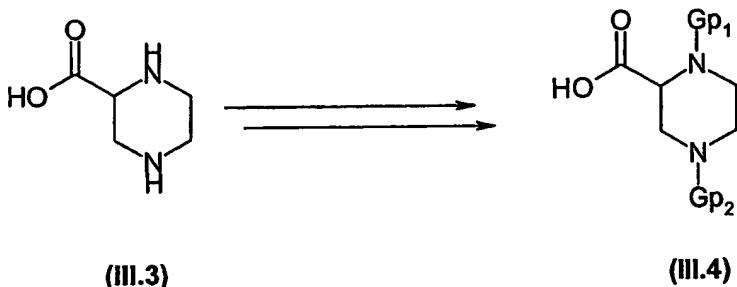
WO 03/062232

PCT/FR03/00228

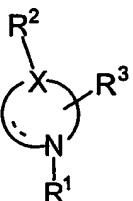
- 34 -



Lorsque le radical  $R'$  ne comporte pas de double liaison,  $Gp_1$  représente le radical Boc et  $Gp_2$  représente le radical Cbz (ou vice-versa), la conversion représentée dans le schéma 12 du dérivé de formule générale (III.3) en le dérivé di-protégé de formule générale (III.4) peut être effectuée, par exemple, selon le protocole décrit dans le brevet US 5,455,351 et les références suivantes : *J. Med. Chem.* (1999), 33, 2916 ; *J. Org. Chem.* (1997), 62, 6439 ; et *Tetrahedron Lett.* (1989), 30, 5193.



### Schéma 12

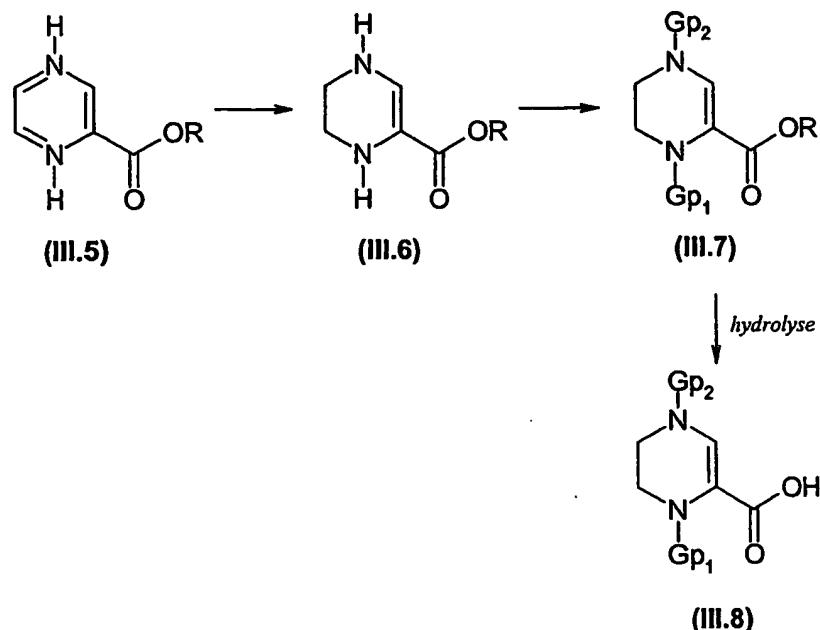


Dans le cas particulier où le radical  $R^1$  est un radical tétrahydropyrazinyle, l'acide intermédiaire de formule générale (III.8) dans laquelle  $Gp_1$  représente le radical Boc et  $Gp_2$  représente le radical Cbz ou vice-versa ( $Gp_1$  et  $Gp_2$  pouvant être également les autres groupes protecteurs décrit dans *Tetrahedron Lett.* (1995), 36, 6419-22) peut être obtenu selon la procédure résumée dans le schéma 13 (les deux premières étapes étant décrites dans *Tetrahedron Lett.* (1995), 36, 6419-22 et les références qui y sont citées) via l'ester correspondant ( $R$  représentant un radical alkyle) qui peut ensuite être hydrolysé selon des réactions bien connues de l'homme du métier. L'hydrogénéation sélective pour convertir le dérivé de pyrazine de formule générale (III.5) en le dérivé de tétrahydropyrazine de formule générale (III.6) peut être réalisée, selon des conditions analogues à celles décrites par Mager et Berends dans *Rec. Trav. Chim.* (1959), 78, 109-125, par réaction, en présence catalytique de palladium sur charbon, dudit dérivé de pyrazine avec de l'hydrogène à pression et température ambiantes.

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 35 -

Schéma 13

Dans le cas où les composés de formule générale (I) sont tels que R<sup>3</sup> représente un groupe OH, il pourra être nécessaire de protéger ce groupe selon des méthodes connues de l'homme du métier (cf. *Protective groups in organic synthesis*, 2nd ed., (John Wiley & Sons Inc., 1991), par exemple au moyen d'un groupe protecteur comme le groupe acétyle, tétrahydropyrannyle ou benzyle.

5 acétyle, tétrahydropyrannyle ou benzyle.

A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références 10 mentionnées ici sont incorporées par référence.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

**EXEMPLES :****Exemple 1 : chlorhydrate de 2,6-di-*tert*-butyl-4-(2-pipéridin-2-yl-1,3-thiazol-4-yl)phénol :****1.1) *Acide 1-(tert-butoxycarbonyl)pipéridine-2-carboxylique :***

5 De l'acide pipéridine-2-carboxylique (acide pipécolinique ; 10,0 g ; 0,0774 mol) est mis en solution dans du dichlorométhane (100 ml) contenant de la diisopropyléthylamine (16,2 ml ; 0,0774 mol). Le mélange est refroidi à 0 °C puis on ajoute par fractions Boc-O-Boc (20,3 g ; 0,0929 mol) et on laisse agiter le mélange une nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel est alors versé sur de l'eau glacée et extrait avec de 10 l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 10% et à l'eau, puis enfin avec une solution de chlorure de sodium saturée. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit obtenu est utilisé tel quel dans 15 l'étape suivante.

**1.2) *2-(aminocarbonyl)pipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle :***

A l'intermédiaire 1.1 (17,75 g ; 0,0774 mol) en solution dans du dichlorométhane (200 ml), on ajoute successivement du chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide (14,8 g ; 0,0774 mol), et de l'hydroxybenzotriazole (10,46 g ; 0,0774 mol). De la triéthylamine (10,8 ml ; 0,0774 mol) puis une solution d'hydroxyde 20 d'ammonium à 20% (13,6 ml) sont ajoutés successivement goutte à goutte. Après avoir agité le mélange réactionnel une nuit à 25 °C, on dilue l'ensemble avec 200 ml d'eau. Le produit est extrait à l'aide de dichlorométhane et lavé avec une solution de chlorure de sodium saturée. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. L'huile jaune obtenue est purifiée par cristallisation dans de 25 l'éther pour conduire à un solide blanc avec un rendement de 53%. Point de fusion : 108-110 °C.

**1.3) *2-(aminocarbonothioyl)pipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle :***

L'intermédiaire 1.2 (4,56 g ; 0,02 mol) est dissous dans du diméthoxyéthane (100 ml) et la solution obtenue est refroidie à 0 °C. Du bicarbonate de sodium (6,72 g ; 0,08 mol) puis, par petites portions, du pentasulfure de phosphore (P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>)<sub>2</sub> (17,8 g ; 0,04 mol) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est laissé revenir à température ambiante tout en étant agité durant 24 heures. Après évaporation sous vide des solvants, on ajoute au résidu 30

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 37 -

une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 10% et la solution est extraite à l'aide d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 10% et à l'eau, puis enfin avec une solution de chlorure de sodium saturée. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit obtenu est purifié par cristallisation dans de l'éther diisopropylique pour conduire à un solide de couleur blanche avec un rendement de 40%. Point de fusion : 144°C.

1.4) *Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-(2-pipéridin-2-yl-1,3-thiazol-4-yl)phénol :*

De l'intermédiaire 1.3 (1,4 g ; 5,73 mmol) et de la bromo-1-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)éthanone (1,88 g ; 5,73 mmol) sont dissous dans du toluène (30 ml) sous atmosphère d'argon puis le mélange est agité et chauffé à 85 °C durant 18 heures. Le résidu est dilué avec de l'eau glacée et le mélange extrait à l'acétate d'éthyle. Après lavage avec une solution saturée en NaCl, la phase organique est séparée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. La pâte marron clair obtenue est purifiée par cristallisation dans de l'éther diisopropylique. Le solide blanc obtenu est dissous dans de l'éther anhydre (20 ml). La solution est refroidie à 0 °C puis on ajoute goutte à goutte une solution de HCl 1N dans l'éther (4,5 ml). On laisse le mélange revenir à température ambiante tout en le maintenant agité. Après filtration, lavage avec de l'isopentane et séchage sous vide, un solide blanc-gris est récupéré avec un rendement de 18%. Point de fusion : 252,2-253,6 °C.

**Exemple 2 : chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-(2-pipéridin-4-yl-1,3-thiazol-4-yl)phénol :**

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 1, l'acide pipéridine-4-carboxylique étant utilisé comme produit de départ à la place de l'acide pipéridine-2-carboxylique. On obtient un solide blanc. Point de fusion : > 280 °C.

**Exemple 3 : chlorhydrate de 2-(2-pipéridin-4-yl-1,3-thiazol-4-yl)-10H-phénothiazine :**

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 1, l'acide pipéridine-4-carboxylique étant utilisé comme produit de départ à la place de l'acide pipéridine-2-carboxylique et la 2-chloro-1-(10H-phénothiazine-3-yl)éthanone remplaçant la bromo-1-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)éthanone. On obtient un solide vert foncé. Point de fusion : > 200 °C.

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 38 -

**Exemple 4 : chlorhydrate de 2,6-di-*tert*-butyl-4-[2-(1-méthylpipéridin-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl]phénol :**

A un ballon contenant de l'acétonitrile (30 ml), sous atmosphère inerte, on ajoute successivement le composé de l'exemple 2 (0,7 g ; 1,57 mmol), de la triéthylamine (0,48 ml) et du formaldéhyde (7 ml). Le mélange réactionnel est agité vigoureusement pendant 18 heures avant l'addition, par portions, d'un excès de borohydrure de sodium (0,2 g ; 5,28 mmol). L'agitation est maintenue 48 heures supplémentaires avant l'addition d'eau glacée. Le mélange obtenu est extrait par 2 fois avec 100 ml de dichlorométhane. La phase organique est lavée successivement avec 50 ml d'eau puis 50 ml de saumure, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié sur une colonne de silice (éluant : 5% d'éthanol dans du dichlorométhane). Le solide blanc obtenu est salifié sous forme de chlorhydrate de la même manière que décrit dans le protocole de l'exemple 1 pour conduire à un solide blanc avec un rendement de 69%.  $MH^+ = 387,2$ .

**15 Exemple 5 : chlorhydrate de 2,6-di-*tert*-butyl-4-[2-(1-méthylpipéridin-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]phénol :**

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 4, le composé de l'exemple 1 remplaçant le composé de l'exemple 2. On obtient un solide blanc. Point de fusion : > 148 °C (décomposition).

**20 Exemple 6 : chlorhydrate de 2,6-di-*tert*-butyl-4-(2-pipérazin-2-yl-1,3-thiazol-4-yl)phénol :**

**6.1) Acide 1,4-dibenzylpipérazine-2-carboxylique :**

Du 1,4-dibenzylpipérazine-2-carboxylate d'éthyle (10,0 g ; 0,0295 mol) est mis en solution dans de l'éthanol (44 ml). On ajoute goutte à goutte à cette solution une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium à 10% (44,3 ml ; 0,0443 mol) puis on porte au reflux le milieu réactionnel pendant 4,5 heures. Le milieu réactionnel est ensuite laissé revenir à température ambiante et l'éthanol évaporé. Le résidu est versé sur de l'eau glacée et la phase aqueuse est neutralisée avec une solution de HCl 1N avant d'être extraite avec du dichlorométhane, lavée avec de l'eau salée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit est purifié par cristallisation dans de l'éther. Après filtration, lavage avec de l'isopentane et séchage sous vide, un solide blanc est obtenu avec un rendement de 67%.

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 39 -

**6.2) 1,4-dibenzylpipérazine-2-carboxamide :**

A l'intermédiaire 6.1 (3,3 g ; 0,01 mol) dans du tétrahydrofurane (50 ml), on ajoute successivement du chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide (1,91 g ; 0,01 mol), et de l'hydroxybenzotriazole (1,35 g ; 0,01 mol). De la triéthylamine 5 (1,4 ml) est alors ajoutée goutte à goutte puis on laisser agiter le mélange pendant 18 heures à température ambiante. De l'ammoniac (gaz) est barboté pendant 20 minutes à travers le milieu réactionnel qui est à nouveau laissé agiter pendant 18 heures. Le milieu réactionnel est ensuite versé sur de l'eau glacée et extrait avec du dichlorométhane. La phase organique, lavée avec de l'eau salée, est séchée sur sulfate 10 de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. La pâte marron obtenue est purifiée par cristallisation dans de l'éther pour conduire, après filtration et séchage, à un solide de couleur beige clair avec un rendement de 58%. Point de fusion : 128 °C.

**6.3) 1,4-dibenzylpipérazine-2-carbothioamide :**

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'intermédiaire 1.3, 15 excepté toutefois le fait que le mélange réactionnel est chauffé à 70 °C pendant 3 jours et que l'intermédiaire 6.2 remplace l'intermédiaire 1.2. On obtient une huile orange avec un rendement de 14%.  $MH^+ = 326,3$ .

**6.4) 2,6-di-tert-butyl-4-[2-(1,4-dibenzylpipérazin-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]phénol :**

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'intermédiaire 1.4, 20 l'intermédiaire 6.3 remplaçant l'intermédiaire 1.3. On obtient un solide blanc avec un rendement de 59%. Point de fusion : 197,0-198,1 °C.

**6.5) 2,6-di-tert-butyl-4-[2-(1,4-dibenzylpipérazin-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]phénol :**

Sous atmosphère d'argon, l'intermédiaire 6.4 (1,0 g ; 1,81 mmol) est mis en solution dans du dichloro-1,2-éthane (70 ml) puis refroidi à 0 °C. Du 1-chloroéthylchloroformate 25 est ajouté goutte à goutte (0,2 ml ; 1,81 mmol) puis porté au reflux pendant 1 heure. Après évaporation à sec, le résidu est repris dans du méthanol puis le mélange est porté de nouveau au reflux pendant 2 heures avant d'être laissé revenir à température ambiante. Après une nouvelle évaporation à sec, le résidu est repris dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 10%. On extrait avec du dichlorométhane et lave la 30 phase organique avec de l'eau salée avant de la sécher sur sulfate de magnésium, de la filtrer et de la concentrer sous vide. Le résidu est purifié sur une colonne de silice (éluant : 3% d'éthanol dans du dichlorométhane) pour conduire à une mousse beige avec un rendement de 68%. Le produit obtenu est le dérivé mono-débenzylé.  $MH^+ = 464,2$ .

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 40 -

Le dérivé mono-débenzylé (0,760 g ; 1,64 mmol) est solubilisé dans un mélange d'éthanol (30 ml) et de HCl concentré (4 ml) et une quantité catalytique de palladium sur charbon à 10% est ajoutée au mélange. L'ensemble est placé sous une pression de 3 bars d'hydrogène pendant 12 heures. Le catalyseur est filtré et rincé avec de l'éthanol.

5 Après évaporation à sec, le résidu est repris dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 10%. On ajoute de l'acétate d'éthyle (100 ml), agite et décante le mélange. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié sur une colonne de silice (éluant : 10% d'éthanol dans du dichlorométhane). La mousse beige obtenue est dissoute dans de l'éther anhydre (30 ml). La solution est refroidie à 0 °C puis on ajoute goutte à goutte un excès de 10 solution 1N de HCl dans l'éther. On laisse le mélange revenir à température ambiante tout en le maintenant agité. Après filtration et séchage sous vide, un solide blanc est récupéré avec un rendement de 23%. Point de fusion : 260,0-262,0 °C.

15 *Alternativement, on pourra aussi préparer le composé de l'exemple 6 selon la procédure décrite ci-après :*

6.i) *Pyrazine-2-carbothioamide :*

Un mélange de carbonate de potassium (2,07 g ; 0,015 mol), de pentasulfure de phosphore ( $P_2S_5$ )<sub>2</sub> (4,89 g ; 0,011 mol) et de chlorure de benzyltriéthylammonium (0,114 g ; 0,510 mmol) dans du dichloroéthane (20 ml) est porté au reflux pendant 20 45 minutes. Le milieu réactionnel est ramené à la température de 40 °C et on ajoute alors goutte à goutte une suspension du pyrazinamide (1,23 g ; 0,01 mol) dans du dichloroéthane (20 ml). Le mélange résultant est maintenu au reflux pendant 12 heures. Le milieu réactionnel est ensuite laissé revenir à température ambiante et dilué avec de l'eau (100 ml) avant d'être extrait à l'aide de dichlorométhane. L'extrait est lavé avec 25 une solution de chlorure de sodium saturée et la phase organique séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit obtenu est très pur (98% par HPLC) ; il s'agit d'un solide de couleur jaune-brun obtenu avec un rendement de 79%. Point de fusion : 186 °C.

6.ii) *2,6-di-tert-butyl-4-(2-pyrazin-2-yl-1,3-thiazol-4-yl)phénol :*

30 Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'intermédiaire 1.4, l'intermédiaire 6.i remplaçant l'intermédiaire 1.3. Le produit est purifié sur une colonne de silice (éluant : 40% d'acétate d'éthyle dans de l'heptane) puis cristallisé dans de l'éther isopropylique. Après filtration, lavage avec de l'isopentane et séchage sous vide, on obtient un solide gris-verdâtre avec un rendement de 47%. Point de 35 fusion : 202,0-203,2 °C.

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 41 -

6.iii) *2,6-di-tert-butyl-4-(2-pipérazin-2-yl-1,3-thiazol-4-yl)phénol* :

L'intermédiaire 6.ii (3,7 g ; 0,01 mol) est dissous dans de l'acide acétique glacial (100 ml). Du palladium sur charbon 10% (2 g) est ajouté et la solution est purgée avec de l'argon. Le mélange est ensuite mis sous pression de 3 bars d'hydrogène et agité 5 ainsi pendant 18 heures. Après une nouvelle purge à l'aide d'argon, le catalyseur est récupéré par filtration et rincé avec de l'éthanol. L'acide acétique est évaporé à sec et soumis à une distillation azéotropique avec du toluène. Le résidu obtenu est remis à hydrogénérer en utilisant les mêmes conditions durant 18 heures supplémentaires. Le 10 produit est purifié sur une colonne de silice (éluant : 20% d'éthanol dans du dichlorométhane au début, en augmentant ensuite la polarité de la phase mobile jusqu'à utiliser de l'éthanol pur contenant de l'ammoniaque). On obtient un solide beige avec un rendement de 61%.

6.iv) *Chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-(2-pipérazin-2-yl-1,3-thiazol-4-yl)phénol* :

Le composé 6.iii (2,3 g) est mélangé avec de l'éther anhydre (50 ml) et de l'éthanol 15 ajouté jusqu'à ce que le produit soit complètement dissous. On ajoute alors goutte à goutte une solution de HCl 1N dans de l'éther (31 ml). Après filtration, lavage avec de l'éther et séchage sous vide, un solide beige est récupéré, lequel est ensuite solubilisé dans un minimum d'eau et lyophilisé. On obtient un solide beige avec un rendement de 41%. Point de fusion : 250,0-251,5 °C.

20 **Exemple 7 : chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-(2-pipéridin-3-yl-1,3-thiazol-4-yl)phénol :**7.1) *3-(aminocarbonyl)pipéridine-1-carboxylate de benzyle* :

Du nipécotamide (6,4 g ; 0,05 mol) est mis en solution dans un mélange dioxane/eau 50/50 (70 ml) puis le pH est ajusté à 11 avec une solution aqueuse de NaOH 1N. Une 25 solution de N-(benzoyloxy-carbonyloxy)succinimide est ajoutée goutte à goutte (13,69 g ; 0,055 mol) dans du dioxane (30 ml) puis on laisse agiter le mélange pendant 18 heures avant de le verser sur de l'eau glacée et de l'extraire avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec de l'eau salée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est repris dans de l'éther diisopropylique, filtré puis rincé avec de l'isopentane pour donner, après séchage, un 30 solide blanc avec un rendement de 90%. Point de fusion : 127-128 °C.

**7.2) 3-(aminocarbonothioyl)pipéridine-1-carboxylate de benzyle :**

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'intermédiaire 1.3, l'intermédiaire 7.1 remplaçant l'intermédiaire 1.2. On obtient un solide blanc. Point de fusion : 149,9-151,6 °C.

5    **7.3) 3-[4-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]pipéridine-1-carboxylate de benzyle :**

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'intermédiaire 1.4, l'intermédiaire 7.2 remplaçant l'intermédiaire 1.3. On obtient une huile jaune pâle.

**7.4) 2,6-di-tert-butyl-4-(2-pipéridin-3-yl-1,3-thiazol-4-yl)phénol :**

10    L'intermédiaire 7.3 (3,04 g ; 6 mmol) est dissous dans de l'acide acétique glacial (130 ml). Du HCl concentré (41 ml) est ajouté goutte à goutte puis le milieu réactionnel est porté à 110°C pendant 1 heure et demie. L'acide est évaporé puis le pH ajusté à 11 avec une solution aqueuse de NaHCO<sub>3</sub>, à 10%. Le mélange est extrait à l'aide de dichlorométhane et la phase organique lavée jusqu'à neutralité. On salifie le produit 15 obtenu en le solubilisant dans de l'éther (50 ml) puis en ajoutant goutte à goutte en excès une solution de HCl 1N dans l'éther (10,5 ml) avant de laisser agiter le mélange durant 12 heures. Après filtration et séchage sous vide, un solide blanc cassé est récupéré avec un rendement de 56%. Point de fusion : 208,5-210,4 °C.

**Exemple 8 : chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-[2-(1-méthylpipéridin-3-yl)-**

20    **1,3-thiazol-4-yl]phénol :**

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 4, le composé de l'exemple 7 remplaçant le composé de l'exemple 2 et le cyanoborohydrure de sodium remplaçant le borohydrure de sodium. On obtient un solide blanc. Point de fusion : 137,0-139,0 °C.

25    **Exemple 9 : chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-(2-pyrrolidin-2-yl-1,3-thiazol-4-yl)phénol :**

**9.1) 2-(aminocarbonyl) pyrrolidine-1-carboxylate de benzyle :**

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'intermédiaire 7.1, le H-D,L-Pro-NH<sub>2</sub>.HCl (chlorhydrate de D,L-prolinamide) remplaçant le nipécotamide.

30    On obtient une huile jaune avec une rendement de 46%. MH<sup>+</sup> = 249,1.

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 43 -

**9.2) 2-(aminocarbonothioyl)pyrrolidine-1-carboxylate de benzyle :**

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'intermédiaire 1.3, l'intermédiaire 9.1 remplaçant l'intermédiaire 1.2. On obtient un solide blanc avec un rendement de 85%. Point de fusion : 137,4-139,2 °C.

**5 9.3) 2-[4-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]pyrrolidine-1-carboxylate de benzyle :**

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'intermédiaire 1.4, l'intermédiaire 9.2 remplaçant l'intermédiaire 1.3. On obtient une huile jaune avec un rendement de 99%.  $MH^+ = 493,2$ .

**10 9.4) 2,6-di-tert-butyl-4-(2-pipéridin-3-yl-1,3-thiazol-4-yl)phénol :**

Sous atmosphère d'argon, on mélange dans de l'acétonitrile anhydre (20 ml) du chlorure de triméthylsilane et de l'iodure de sodium. De l'intermédiaire 9.3 (1,5 g ; 3,04 mmol) en solution dans de l'acétonitrile anhydre (10 ml) est ensuite ajouté goutte à goutte et le milieu réactionnel est laissé agiter 48 heures. Du méthanol (10 ml) est alors ajouté et le mélange obtenu est laissé agiter encore 1 heure. Après évaporation à sec, le résidu est repris dans une solution aqueuse de HCl 1N (30 ml) puis on extrait avec de l'éther. La phase organique est lavée avec une solution aqueuse de HCl à 10% et la phase aqueuse acide est neutralisée (pH d'environ 7-8) avec une solution aqueuse d'hydroxyde d'ammonium à 10%. La phase aqueuse résultante est extraite avec du dichlorométhane. Les phases organiques combinées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié sur une colonne de silice (éluant : 3% d'éthanol dans du dichlorométhane). Le solide blanc obtenu est repris dans de l'éther, filtré et lavé avec de l'isopentane. On salifie le produit obtenu en le solubilisant dans de l'éther (30 ml) avant de lui ajouter goutte à goutte un excès de solution de HCl dans l'éther 1N (5 ml), le mélange étant ensuite laissé agiter durant 12 heures. Après filtration, lavage avec de l'isopentane et séchage sous vide, un solide jaune pâle est récupéré avec un rendement de 33%. Point de fusion : 226,2-227,8 °C.

**Exemple 10 : chlorhydrate de 2,6-di-tert-butyl-4-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]phénol :**

30 Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 4, le composé de l'exemple 9 remplaçant le composé de l'exemple 2 et le cyanoborohydrure de sodium remplaçant le borohydrure de sodium. On obtient un solide blanc cassé. Point de fusion : 146,9-147,6 °C.

**Exemple 11 : 2-(2-pyrrolidin-2-yl-1,3-thiazol-4-yl)-10H-phénothiazine :****11.1) 2-[4-(10H-phénothiazin-2-yl)-1,3-thiazol-2-yl]pyrrolidine-1-carboxylate de benzyle :**

L'intermédiaire 9.2 (1,377 g ; 5 mmol) et de la 2-chloro-1-(10H-phénothiazine-3-yl)éthanone (1,32 g ; 5 mmol) sont dissous dans du toluène (25 ml) sous atmosphère d'argon puis le mélange est agité et chauffé à 85 °C durant 14 heures. Le résidu est dilué avec de l'eau glacée. Après extraction avec de l'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée avec une solution saturée en NaCl, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide pour conduire un produit huileux avec une rendement brut de 72,7%, utilisé tel quel dans l'étape suivante.  $MH^+ = 486,1$ .

**11.2) 2-(2-pyrrolidin-2-yl-1,3-thiazol-4-yl)-10H-phénothiazine :**

L'intermédiaire 11.1 (4,0 g ; 0,01 mol) est dissous dans du dioxane (200 ml). Après ajout, goutte à goutte, d'une solution de HCl 6N (50 ml), le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 2 heures. L'acide est alors évaporé puis le pH ajusté à 9 avec une solution de NaOH 1N. Le mélange est extrait à l'aide d'acétate d'éthyle et la phase organique lavée jusqu'à neutralité. Après cristallisation dans de l'éther, filtration et séchage sous vide, on obtient un solide blanc avec un rendement de 69%. Point de fusion : 125,0-127,0 °C.

**Exemple 12 : chlorhydrate de 2,6-di-*tert*-butyl-4-[2-(1,4-diméthylpipérazin-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]phénol :**

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 4, le composé de l'exemple 6 remplaçant le composé de l'exemple 2, le cyanoborohydrure de sodium remplaçant le borohydrure de sodium et le formaldéhyde étant utilisé en excès. On obtient un solide blanc. Point de fusion : > 148 °C (décomposition).

**25 Exemple 13 : chlorhydrate de 2,6-di-*tert*-butyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]phénol :****13.1) Acide 4-[(benzyloxy)carbonyl]-1-(*tert*-butoxycarbonyl)pipérazine-2-carboxylique :**

Ce produit est obtenu selon la procédure décrite dans le brevet US 5,455,351.

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 45 -

13.2) *2-(aminocarbonyl)pipérazine-1,4-dicarboxylate de 1-tert-butyle et de 4-benzyle :*

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'intermédiaire 6.2, l'intermédiaire 13.1 remplaçant l'intermédiaire 6.1. On obtient une huile jaune avec un rendement de 63%.  $MH^+ = 364,3$ .

5 13.3) *2-(aminocarbonothioyl)pipérazine-1,4-dicarboxylate de 1-tert-butyle et de 4-benzyle :*

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'intermédiaire 1.3, l'intermédiaire 13.2 remplaçant l'intermédiaire 1.2. On obtient une huile jaune avec un rendement de 16%.  $MH^+ = 380,2$ .

10 13.4) *2-[4-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]pipérazine-1,4-dicarboxylate de 1-tert-butyle et de 4-benzyle :*

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'intermédiaire 1.4, l'intermédiaire 13.3 remplaçant l'intermédiaire 1.3. On obtient une mousse jaune avec un rendement de 51%.

15 13.5) *2-[4-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényl)-1,3-thiazol-2-yl]-4-méthylpipérazine-1-carboxylate de tert-butyle :*

L'intermédiaire 13.4 (0,140 g ; 0,23 mmol) est dissous dans du tétrahydrofurane anhydre (10 ml). A cette solution est ajoutée goutte à goutte une solution 1M d'hydrure de lithium et d'aluminium dans du tétrahydrofurane (0,46 ml ; 0,46 mmol) puis le milieu réactionnel est porté au reflux pendant 3 heures. On laisse ensuite refroidir jusqu'à température ambiante avant de verser le mélange sur de l'eau glacée et d'extraire avec du dichlorométhane. Après lavage avec de l'eau salée, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le produit est purifié sur une colonne de silice (éluant : 5% d'éthanol dans du dichlorométhane) pour conduire à une mousse couleur violacée avec un rendement de 95%.  $MH^+ = 488,3$ .

13.6) *2,6-di-tert-butyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]phénol :*

Dans une solution de l'intermédiaire 13.5 (0,110 g ; 0,226 mmol) dans de l'acétate d'éthyle (20 ml), on passe un courant de HCl gaz bulle à bulle pendant 15 minutes puis 30 laisser agiter à température ambiante pendant 2 heures. On fait passer un courant d'argon à travers la masse réactionnelle avant de l'évaporer à sec. Le résidu est repris

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 46 -

5 dans un mélange de solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 10% et de dichlorométhane. Après agitation et décantation, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié sur une colonne de silice (éluant : 5% d'éthanol dans du dichlorométhane). Le solide légèrement jaunâtre obtenu est dissous dans de l'éther anhydre (10 ml) puis on ajoute goutte à goutte un excès de solution de HCl 1N dans de l'éther (0,8 ml). Après filtration et séchage sous vide, un solide beige hygroscopique est récupéré avec un rendement de 23%. Point de fusion : devient une colle à 180 °C.  $MH^+ = 388,3$ .

**Exemple 14 : 2-(2-pipérazin-2-yl-1,3-thiazol-4-yl)-10H-phénothiazine :**

10 **14.1) 2-(2-pyrazin-2-yl-1,3-thiazol-4-yl)-10H-phénothiazine :**

15 Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'intermédiaire 1.4, l'intermédiaire 6.i remplaçant l'intermédiaire 1.3 et la 2-chloro-1-(10H-phénothiazin-2-yl)éthanone (intermédiaire 30.1 dans la demande PCT WO 01/26656) remplaçant la bromo-1-(3,5-ditert-butyl-4-hydroxyphényl)éthanone. Le produit est purifié sur une colonne de silice (éluant : 30% d'acétate d'éthyle dans de l'heptane). Il est ensuite trittré avec de l'éther, récupéré par filtration, lavé avec de l'éther avant d'être séché sous vide. On obtient un solide jaune-marron avec un rendement de 20%.  $MH^+ = 360,01$ .

**14.2) 2-(2-pipérazin-2-yl-1,3-thiazol-4-yl)-10H-phénothiazine :**

20 Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'intermédiaire 6.iii, l'intermédiaire 14.1 remplaçant l'intermédiaire 6.ii et le mélange ternaire méthanol/tétrahydrofurane/acide acétique glacial remplaçant l'acide acétique seul. En outre, l'hydrogénéation est effectuée à une pression de 5 bars au lieu de 3. On obtient une mousse marron avec un rendement de 60%.  $MH^+ = 367,00$ .

25 **Exemple 15 : 2-(2-pipérazin-2-yl-1,3-thiazol-4-yl)-10H-phénoxazine :**

Le protocole expérimental utilisé est identique à celui décrit pour l'exemple 14, la 2-chloro-1-(10H-phénoxazin-2-yl)éthanone (cf. exemple 91 de la demande PCT WO 02/083656) remplaçant la 2-chloro-1-(10H-phénothiazin-2-yl)éthanone.  $MH^+ = 351,10$ .

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 47 -

**PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES COMPOSES DE L'INVENTION :****Etude des effets sur la peroxydation lipidique du cortex cérébral de rat**

L'activité inhibitrice des produits de l'invention est déterminée par la mesure de leurs effets sur le degré de peroxydation lipidique, déterminée par la concentration en 5 malondialdéhyde (MDA). Le MDA produit par la peroxydation des acides gras insaturés est un bon indice de la peroxydation lipidique (H Esterbauer and KH Cheeseman, *Meth. Enzymol.* (1990) 186 : 407-421). Des rats mâles Sprague Dawley de 200 à 250 g (Charles River) ont été sacrifiés par décapitation. Le cortex cérébral est prélevé, puis homogénéisé au potter de Thomas dans du tampon Tris-HCl 20 mM, 10 pH = 7,4. L'homogénat est centrifugé deux fois à 50000 g pendant 10 minutes à 4 °C. Le culot est conservé à -80 °C. Le jour de l'expérience, le culot est remis en suspension à la concentration de 1 g / 15 ml et centrifugé à 515 g pendant 10 minutes à 4 °C. Le surnageant est utilisé immédiatement pour la détermination de la peroxydation lipidique. L'homogénat de cortex cérébral de rat (500 µl) est incubé à 37 °C pendant 15 minutes 15 en présence des composés à tester ou du solvant (10 µl). La réaction de peroxydation lipidique est initiée par l'ajout de 50 µl de FeCl<sub>2</sub> à 1 mM, d'EDTA à 1 mM et d'acide ascorbique à 4 mM. Après 30 minutes d'incubation à 37 °C la réaction est arrêtée par l'ajout de 50 µl d'une solution de di tertio butyl toluène hydroxylé (BHT, 0,2 %). Le MDA est quantifié à l'aide d'un test colorimétrique, en faisant réagir un réactif 20 chromogène (R) le N-méthyl-2-phénylindole (650 µl) avec 200 µl de l'homogénat pendant 1 heure à 45 °C. La condensation d'une molécule de MDA avec deux molécules de réactif R produit un chromophore stable dont la longueur d'onde d'absorbance maximale est égale à 586 nm. (Caldwell et coll. *European J. Pharmacol.* (1995) 285, 203-206). Les composés des exemples 1 à 12 décrits ci-dessus présentent 25 tous une IC<sub>50</sub> inférieure ou égale à 10 µM.

**Test de liaison sur les canaux sodiques de cortex cérébraux de rat**

Le test consiste à mesurer l'interaction des composés vis-à-vis de la liaison de la batrachotoxine tritiée sur les canaux sodiques dépendants du voltage selon le protocole décrit par Brown (*J. Neurosci.* (1986), 6, 2064-2070).

**30 Préparation des homogénats de cortex cérébraux de rat**

Les cortex cérébraux de rat Sprague-Dawley de 230-250 g (Charles River, France) sont prélevés, pesés et homogénéisés à l'aide d'un broyeur Potter muni d'un piston en téflon (10 allers/retours) dans 10 volumes de tampon d'isolement dont la composition est la suivante (sucrose 0,32 M ; K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 5 mM ; pH 7,4). L'homogénat subit une première

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 48 -

centrifugation à 1000 g pendant 10 minutes. Le surnageant est prélevé et centrifugé à 20000 g pendant 15 minutes. Le culot est repris dans le tampon d'isolement et centrifugé à 20000 g pendant 15 minutes. Le culot obtenu est remis en suspension dans du tampon d'incubation (HEPES 50 mM ; KCl 5,4 mM ; MgSO<sub>4</sub> 0,8 mM ; glucose 5,5 mM ; chlorure de choline 130 mM pH 7,4) puis aliquoté et conservé à -80 °C jusqu'au jour du dosage. La concentration finale en protéines est comprise entre 4 et 8 mg/ml. Le dosage de protéines se fait par un kit commercialisé par BioRad (France).

*Mesure de la liaison de la batrachotoxine tritiée*

La réaction de liaison se fait en incubant pendant 1 h 30 à 25 °C 100 µl d'homogénat de cortex de rat contenant 75 µg de protéines avec 100 µl de [<sup>3</sup>H] batrachotoxine-A 20-alpha benzoate (37,5 Ci/mmol, NEN) à 5 nM (concentration finale), 200 µl de tétrodotoxine à 1 µM (concentration finale) et de venin de scorpion à 40 µg/ml (concentration finale) et 100 µl de tampon d'incubation seul ou en présence des produits à tester aux différentes concentrations. La liaison non spécifique est déterminée en présence de 300 µM de veratridine et la valeur de cette liaison non spécifique est soustraite à toutes les autres valeurs. Les échantillons sont ensuite filtrés à l'aide d'un Brandel (Gaithersburg, Maryland, USA) en utilisant des plaques Unifilter GF/C préincubées avec 0,1 % de polyéthylène imine (20 µl/puits) et rincées 2 fois avec 2 ml de tampon de filtration (HEPES 5 mM ; CaCl<sub>2</sub> 1,8 mM ; MgSO<sub>4</sub> 0,8 mM ; chlorure de choline 130 mM ; BSA 0,01 % ; pH 7,4). Après avoir ajouté 20 µl de Microscint 0<sup>®</sup>, la radioactivité est comptée à l'aide d'un compteur à scintillation liquide (Topcount, Packard). La mesure est réalisée en duplicat. Les résultats sont exprimés en % de la liaison spécifique de la batrachotoxine tritiée par rapport au témoin.

*Résultats*

25 Les composés des exemples 1, 2, 6 et 9 à 11 décrits ci-dessus présentent tous une CI<sub>50</sub> inférieure ou égale à 5 µM.

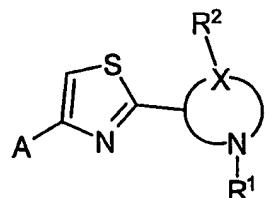
WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 49 -

Revendications

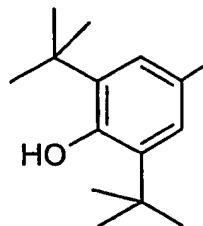
## 1. Composé de formule générale (V)



(V)

sous forme racémique, d'énantiomères ou toute combinaison de ces formes, dans laquelle

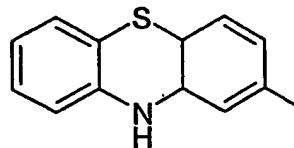
A représente le radical



5

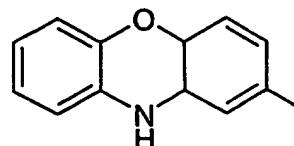
(ou 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényle),

le radical



(ou 10H-phénothiazin-2-yle)

ou le radical



(ou 10H-phénoxazin-2-yle) ; et

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 50 -



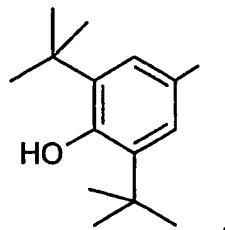
représente un hétérocycle comptant de 5 à 6 chaînons lié par un atome de carbone au noyau thiazole adjacent, ledit hétérocycle comprenant par ailleurs des chaînons  $-\text{CH}_2-$  ainsi qu'un chaînon  $-\text{N}(\text{R}^1)-$  et un chaînon  $-\text{X}(\text{R}^2)-$  non adjacents, X représentant CH ou N et  $\text{R}^1$  et  $\text{R}^2$  représentant indépendamment un atome d'hydrogène ou un radical méthyle,  
 5 étant entendu toutefois que X ne peut représenter N que lorsque ledit hétérocycle compte 6 chaînons ;

ou sel d'un composé de formule générale (V).

2. Composé de formule générale (V) selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $\text{R}^2$   
 10 représente un atome d'hydrogène lorsque X représente CH ;

ou sel d'un tel composé.

3. Composé de formule générale (V) selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que

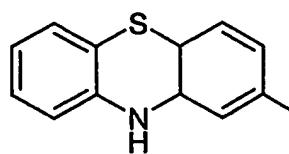


A représente le radical

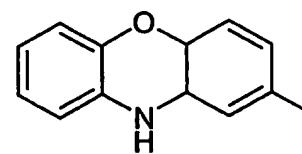
;

ou sel d'un tel composé.

15 4. Composé de formule générale (V) selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que  
 A représente le radical



ou



;

ou sel d'un tel composé.

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 51 -

5. Composé de formule générale (V) selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> sont tous deux des atomes d'hydrogène ;

ou sel d'un tel composé.

6. Composé de formule générale (V) selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le radical



représente l'un des radicaux pyrrolidinyle, pipéridinyle et pipérazinyle attachés par un atome de carbone au noyau thiazole qui les porte, chacun des atomes d'azote desdits radicaux pouvant être indépendamment substitué par un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ;

ou sel d'un tel composé.

7. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit de l'un des composés suivants :

- 2,6-di-*tert*-butyl-4-(2-pipéridin-2-yl-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 15 - 2,6-di-*tert*-butyl-4-(2-pipéridin-4-yl-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 2-(2-pipéridin-4-yl-1,3-thiazol-4-yl)-10H-phénothiazine ;
- 2,6-di-*tert*-butyl-4-[2-(1-méthylpipéridin-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl]phénol ;
- 2,6-di-*tert*-butyl-4-[2-(1-méthylpipéridin-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]phénol ;
- 2,6-di-*tert*-butyl-4-(2-pipérazin-2-yl-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 20 - 2,6-di-*tert*-butyl-4-(2-pipéridin-3-yl-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 2,6-di-*tert*-butyl-4-[2-(1-méthylpipéridin-3-yl)-1,3-thiazol-4-yl]phénol ;
- 2,6-di-*tert*-butyl-4-(2-pyrrolidin-2-yl-1,3-thiazol-4-yl)phénol ;
- 2,6-di-*tert*-butyl-4-[2-(1-méthylpyrrolidin-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]phénol ;
- 2-(2-pyrrolidin-2-yl-1,3-thiazol-4-yl)-10H-phénothiazine ;
- 25 - 2,6-di-*tert*-butyl-4-[2-(1,4-diméthylpipérazin-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]phénol ;

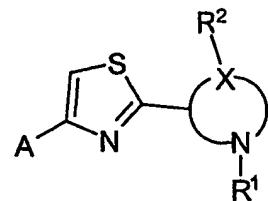
WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 52 -

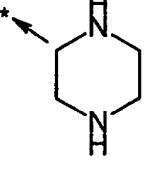
- 2,6-di-tert-butyl-4-[2-(4-méthylpipérazin-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]phénol ;
- 2-(2-pipérazin-2-yl-1,3-thiazol-4-yl)-10H-phénothiazine ;
- 2-(2-pipérazin-2-yl-1,3-thiazol-4-yl)-10H-phénoxazine ;
- ou d'un sel de ces derniers.

5 8. Procédé de préparation d'un composé de formule générale (V)

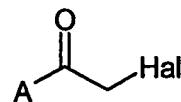


(V)

dans laquelle A a la même signification que celle indiquée dans la revendication 1 et le

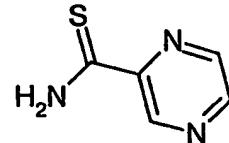
radical  représente un radical  , ledit procédé étant caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

a) réaction d'un composé de formule générale (II')



(II')

10 avec un composé de formule générale (III'λ)



(III'λ)

et

WO 03/062232

PCT/FR03/00228

- 53 -

b) réduction de l'intermédiaire obtenu après l'étape a) à l'aide d'hydrogène sous pression et en présence d'un catalyseur de type palladium sur charbon.

9. A titre de médicament, un composé de formule générale (V) telle que décrite dans la revendication 1 ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

5 10. Composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, un composé de formule générale (V) telle que décrite dans la revendication 1 ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé.

10 11. Utilisation d'un composé de formule générale (V) telle que décrite dans la revendication 1 ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un tel composé pour préparer un médicament destiné à traiter l'une des maladies suivantes / l'un des désordres suivants : les troubles du système nerveux central ou périphérique ; la schizophrénie, les dépressions et les psychoses ; les maladies auto-immunes ; les gliomes et les neuroblastomes ; les pathologies inflammatoires ; les complications nerveuses des maladies virales ; et l'addiction aux substances toxiques.

15 12. Utilisation selon la revendication 11, caractérisé en ce que le médicament préparé est destiné à traiter l'une des maladies suivantes / l'un des désordres suivants : les troubles du système nerveux central ou périphérique et les maladies auto-immunes.

20 13. Utilisation selon la revendication 12, caractérisé en ce que le médicament préparé est destiné à traiter l'une des maladies suivantes / l'un des désordres suivants : la maladie de Parkinson, la maladie d'Alzheimer, la chorée de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique, la douleur et la sclérose en plaques.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/FR 03/00228

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 7 C07D417/04 C07D417/14 A61K31/427 A61K31/454 A61K31/496  
 A61K31/5415 A61K31/538 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BEILSTEIN Data, WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 513 387 A (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 19 November 1992 (1992-11-19) * le document en entier, en particulier exemples 9, 15 et 21 * ---	1-13
X	WO 01 04116 A (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.) 18 January 2001 (2001-01-18) cited in the application the whole document ---	1-13
A	WO 01 26656 A (SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES) 19 April 2001 (2001-04-19) cited in the application the whole document ---	1-13

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the International filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

26 May 2003

Date of mailing of the International search report

05/06/2003

## Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentkant 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 91 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

## Authorized officer

Allard, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 03/00228

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 059 090 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 1 September 1982 (1982-09-01) the whole document -----	1
A	DATABASE CAPLUS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 1984:68213 XP002215340 * RN 88654-24-4, 88654-30-2, 88654-35-7, 88654-41-5, 88654-47-1, 88654-53-9 * & ARM. KHIM. ZH., vol. 36, no. 9, 1983, pages 610-614, -----	1,2,8-11

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No  
PCT/FR 03/00228

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 513387	A 19-11-1992	AU 656930 B2		23-02-1995
		CA 2074933 A1		31-05-1992
		DE 69132006 D1		06-04-2000
		DE 69132006 T2		03-08-2000
		DK 513387 T3		05-06-2000
		EP 0513387 A1		19-11-1992
		HK 1003938 A1		21-07-2000
		KR 195433 B1		15-06-1999
		KR 249545 B1		01-04-2000
		US 5677319 A		14-10-1997
		AU 8936791 A		25-06-1992
		CA 2396738 A1		25-06-1992
		DE 69132944 D1		04-04-2002
		DE 69132944 T2		21-11-2002
		DK 934937 T3		02-04-2002
		EP 1130017 A2		05-09-2001
		EP 0934937 A1		11-08-1999
		ES 2144403 T3		16-06-2000
		ES 2173683 T3		16-10-2002
		WO 9209586 A1		11-06-1992
		JP 3182556 B2		03-07-2001
		JP 10101562 A		21-04-1998
		JP 2829451 B2		25-11-1998
		JP 5051318 A		02-03-1993
		US RE37556 E1		19-02-2002
		US 5643932 A		01-07-1997
		US 6080764 A		27-06-2000
WO 0104116	A 18-01-2001	AU 5485500 A		30-01-2001
		BR 0012327 A		02-07-2002
		CA 2379149 A1		18-01-2001
		CN 1382140 T		27-11-2002
		CZ 20020065 A3		17-07-2002
		EP 1202990 A2		08-05-2002
		HU 0202249 A2		28-12-2002
		JP 2003504367 T		04-02-2003
		WO 0104116 A2		18-01-2001
WO 0126656	A 19-04-2001	FR 2799461 A1		13-04-2001
		FR 2812546 A1		08-02-2002
		AU 7796500 A		23-04-2001
		BR 0014649 A		18-06-2002
		CA 2388505 A1		19-04-2001
		CN 1391474 T		15-01-2003
		CZ 20021292 A3		16-10-2002
		EP 1223933 A2		24-07-2002
		EP 1228760 A2		07-08-2002
		WO 0126656 A2		19-04-2001
		JP 2003511416 T		25-03-2003
		NO 20021689 A		30-05-2002
EP 59090	A 01-09-1982	JP 1039434 B		21-08-1989
		JP 1560374 C		31-05-1990
		JP 57150692 A		17-09-1982
		JP 1756477 C		23-04-1993
		JP 4050305 B		13-08-1992
		JP 57175171 A		28-10-1982
		JP 58057366 A		05-04-1983

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No  
PCT/FR 03/00228

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 59090	A	AT	17721 T	15-02-1986
		AU	550035 B2	27-02-1986
		AU	8061682 A	26-08-1982
		CA	1181074 A1	15-01-1985
		CA	1181751 A1	29-01-1985
		DE	3268733 D1	13-03-1986
		EP	0059090 A1	01-09-1982
		EP	0164765 A1	18-12-1985
		ES	8302722 A1	16-04-1983
		ES	8304144 A1	16-05-1983
		US	4636516 A	13-01-1987
		CA	1176260 A1	16-10-1984
		CA	1187088 A1	14-05-1985
		ES	8302667 A1	16-04-1983
		ES	8302668 A1	16-04-1983
		MX	7156 E	27-11-1987

<b>RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE</b>					Demande internationale No PCT/FR 03/00228
<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> <b>CIB 7 C07D417/04 C07D417/14 A61K31/427 A61K31/454 A61K31/496</b> <b>A61K31/5415 A61K31/538 A61P25/00</b>					
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB					
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) <b>CIB 7 C07D A61K A61P</b>					
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche					
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) <b>BEILSTEIN Data, WPI Data, EPO-Internal, CHEM ABS Data</b>					
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>					
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents				no. des revendications visées
X	EP 0 513 387 A (OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 19 novembre 1992 (1992-11-19) * le document en entier, en particulier exemples 9, 15 et 21 *				1-13
X	WO 01 04116 A (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.) 18 janvier 2001 (2001-01-18) cité dans la demande le document en entier				1-13
A	WO 01 26656 A (SOCIETE DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES) 19 avril 2001 (2001-04-19) cité dans la demande le document en entier				1-13
					-/-
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents			<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
<b>* Catégories spéciales de documents cités:</b> "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant porter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée					
"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets					
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée			Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale		
26 mai 2003			05/06/2003		
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax. (+31-70) 340-3016			Fonctionnaire autorisé  Allard, M		

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande nationale No  
PCT/FR 03/00228

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 059 090 A (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 1 septembre 1982 (1982-09-01) le document en entier	1
A	DATABASE CAPLUS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; retrieved from STN Database accession no. 1984:68213 XP002215340 * RN 88654-24-4, 88654-30-2, 88654-35-7, 88654-41-5, 88654-47-1, 88654-53-9 * & ARM. KHIM. ZH., vol. 36, no. 9, 1983, pages 610-614,	1,2,8-11

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande nationale No  
PCT/FR 03/00228

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP 513387	A	19-11-1992	AU 656930 B2 CA 2074933 A1 DE 69132006 D1 DE 69132006 T2 DK 513387 T3 EP 0513387 A1 HK 1003938 A1 KR 195433 B1 KR 249545 B1 US 5677319 A AU 8936791 A CA 2396738 A1 DE 69132944 D1 DE 69132944 T2 DK 934937 T3 EP 1130017 A2 EP 0934937 A1 ES 2144403 T3 ES 2173683 T3 WO 9209586 A1 JP 3182556 B2 JP 10101562 A JP 2829451 B2 JP 5051318 A US RE37556 E1 US 5643932 A US 6080764 A		23-02-1995 31-05-1992 06-04-2000 03-08-2000 05-06-2000 19-11-1992 21-07-2000 15-06-1999 01-04-2000 14-10-1997 25-06-1992 25-06-1992 04-04-2002 21-11-2002 02-04-2002 05-09-2001 11-08-1999 16-06-2000 16-10-2002 11-06-1992 03-07-2001 21-04-1998 25-11-1998 02-03-1993 19-02-2002 01-07-1997 27-06-2000
WO 0104116	A	18-01-2001	AU 5485500 A BR 0012327 A CA 2379149 A1 CN 1382140 T CZ 20020065 A3 EP 1202990 A2 HU 0202249 A2 JP 2003504367 T WO 0104116 A2		30-01-2001 02-07-2002 18-01-2001 27-11-2002 17-07-2002 08-05-2002 28-12-2002 04-02-2003 18-01-2001
WO 0126656	A	19-04-2001	FR 2799461 A1 FR 2812546 A1 AU 7796500 A BR 0014649 A CA 2388505 A1 CN 1391474 T CZ 20021292 A3 EP 1223933 A2 EP 1228760 A2 WO 0126656 A2 JP 2003511416 T NO 20021689 A		13-04-2001 08-02-2002 23-04-2001 18-06-2002 19-04-2001 15-01-2003 16-10-2002 24-07-2002 07-08-2002 19-04-2001 25-03-2003 30-05-2002
EP 59090	A	01-09-1982	JP 1039434 B JP 1560374 C JP 57150692 A JP 1756477 C JP 4050305 B JP 57175171 A JP 58057366 A		21-08-1989 31-05-1990 17-09-1982 23-04-1993 13-08-1992 28-10-1982 05-04-1983

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande nationale No  
PCT/FR 03/00228

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 59090	A	AT 17721 T	15-02-1986
		AU 550035 B2	27-02-1986
		AU 8061682 A	26-08-1982
		CA 1181074 A1	15-01-1985
		CA 1181751 A1	29-01-1985
		DE 3268733 D1	13-03-1986
		EP 0059090 A1	01-09-1982
		EP 0164765 A1	18-12-1985
		ES 8302722 A1	16-04-1983
		ES 8304144 A1	16-05-1983
		US 4636516 A	13-01-1987
		CA 1176260 A1	16-10-1984
		CA 1187088 A1	14-05-1985
		ES 8302667 A1	16-04-1983
		ES 8302668 A1	16-04-1983
		MX 7156 E	27-11-1987